

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1922-1923. — N° 145

ESSAIS DE THÉRAPEUTIQUE COMPARÉE

Des Arsénobenzènes et des Néoarsénobenzènes

dans les affections des animaux domestiques

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 7 Juillet 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Maurice DOUVILLE

né le 12 février 1882, à Cravent (Seine-et-Oise)



LYON

Imprimerie Jean DEPRELLE
ÉDITEUR

3, Avenue de la Bibliothèque, 3

1923



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ESSAIS DE THÉRAPEUTIQUE COMPARÉE

Des Arsénobenzènes et des Néoarsénobenzènes

dans les affections des animaux domestiques

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1922-1923. — N° 145

ESSAIS DE THÉRAPEUTIQUE COMPARÉE

Des Arsénobenzènes et des Néoarsénobenzènes

dans les affections des animaux domestiques

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 7 Juillet 1923

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

Maurice DOUVILLE

né le 12 février 1882, à Cravent (Seine-et-Oise)



LYON

Imprimerie Jean DEPRELLE

ÉDITEUR

3, Avenue de la Bibliothèque, 3

1923



PERSONNEL DE LA FACULTÉ

Doyen honoraire. M. HUGOUNENQ
 Doyen. MM. J. LÉPINE
 Assesseur. ROQUE

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, CAZENEUVE, BEAUVISAGE, LACASSAGNE, TESTUT, FLORENCE A.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{ MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales	{ ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements.....	BARD
Clinique ophtalmologique	TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.....	BERARD
Clinique neurologique et psychiatrique.....	COMMANDEUR
Clinique des maladies des enfants.....	ROLLET
Clinique des maladies des femmes.....	NICOLAS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	LEPINE (J.)
Clinique des maladies des voies urinaires.....	WEILL
Clinique chirurgicale des maladies des enfants.....	POLLOSSON (A.)
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie.....	LANNOIS
Chimie biologique	ROCHET
Chimie organique et Toxicologie.....	NOVE-JOSSERAND
Matière médicale et Botanique.....	CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale.....	HUGOUNENQ
Anatomie	MOREL
Histologie.....	BRETIN
Physiologie	GUIART
Pathologie interne	LATARJET
Pathologie et Thérapeutique générales.....	POLICART
Anatomie pathologique	DOYON
Chirurgie opératoire	COLLET
Médecine expérimentale et comparée.....	MOURIQUAND
Médecine légale	PAVIOI
Hygiène	VILLARD
Thérapeutique	ARLOING (F.)
Pharmacologie	ETIENNE MARTIN
	COURMONT (P)
	PIC
	MOREAU

PROFESSEURS TITULAIRES SANS CHAIRE

Chargés d'un cours de :	Pathologie externe.....	VALLAS
—	Propédeutique de gynécologie.....	CONDAMIN
—	Chimie minérale	BARRAL
—	Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLÉMENTAIRES

Anatomie topographique	PATEI
Embryologie	GRAVIER
Orthopédie	LABOYENNE
Puériculture et hygiène de la première enfance.....	CHATIN
Stomatologie	TELLIER

AGRÉGÉS

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	SAVY	TRILLAT	FAVRE
LERICHE	FROMENT	SARVONAT	BONNET
THEVENOT (Léon)	THEVENOT (Lucien)	FLORENCE G.	NOEL, chargé des
TAVERNIER	PIERY	ROCHAIX	fonctions.
CADE	COTTE	CORDIER	
GARIN	DUROUX	ROUBIER	

M. BAYLE, Secrétaire.

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

MM. NICOLAS, Président ; ARLOING, Assesseur

MM. GARIN et SARVONAT, Agrégés

La Faculté de médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation, ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MA SŒUR

A MES PARENTS

A MA FEMME

A MA FAMILLE

A MONSIEUR LE PROFESSEUR NICOLAS

PROFESSEUR DES MALADIES CUTANÉES ET SYPHILITIKES

MÉDECIN DE L'ANTIQUAILLE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Il nous a ouvert son service avec
une amabilité toute particulière
et a bien voulu nous faire l'hon-
neur de présider notre thèse.*

*Nous l'en remercions respectueuse-
ment.*

À MONSIEUR LE PROFESSEUR F. ARLOING

PROFESSEUR DE PATHOLOGIE EXPÉRIMENTALE ET COMPARÉE

MEMBRE CORRESPONDANT DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE

CHEVALIER DE LA LÉGION D'HONNEUR

*Profondément attaché à l'Ecole
Vétérinaire de Lyon et à ses
membres, il a bien voulu nous
apporter d'utiles et importantes
suggestions dans la rédaction de
ce travail ; nous lui en sommes
très reconnaissant.*

À MONSIEUR LE PROFESSEUR AGRÉGÉ SARVOËAT

DOCTEUR ÈS SCIENCES

*Nous le remercions très vivement
de l'empressement et de la cordia-
lité avec lesquels il a mis à notre
disposition sa merveilleuse éru-
dition et son abondante docu-
mentation.*

A TOUS LES MAITRES DE CETTE FACULTE

A MES ANCIENS MAITRES DE L'ECOLE D'ALFORT

A MES COLLEGUES DE L'ECOLE DE LYON

INTRODUCTION

Le choix d'un sujet de thèse constitue généralement, pour le futur docteur, une question fort embarrassante à la fin de ses études. Il n'y songe qu'après le cinquième examen, et, pressé d'en terminer, il part faire la tournée des services qu'il a fréquenté, pour reprendre contact avec ses maîtres et solliciter de leur bienveillance « un sujet à traiter ».

Sans nos études et notre spécialisation vétérinaires antérieures, nous eussions vraisemblablement usé du même procédé ; mais, grâce à elles, nous pouvions envisager le choix d'une question dans le domaine de la pathologie comparée.

Elles ont eu l'avantage, pendant toute notre scolarité, de maintenir en éveil notre curiosité d'apprendre, de voir, de nous permettre de comparer et de parcourir le cycle de nos études en y trouvant un intérêt toujours nouveau et sans cesse croissant.

Què de fois, en sortant des captivantes leçons de nos maîtres, nous sommes-nous, in petto, faits ces réflexions : « Mais, c'est la même chose en vétérinaire ! » ; ou bien : « Tiens ! nous n'observons jamais cela chez nos animaux, ou ils se comportent d'une façon toute différente. »

Quelquefois aussi, dans ces causeries d'hôpital, si plei-

nés d'intérêt et d'enseignements, parce qu'on y discute, parce qu'on y échange des vues, ou étaie des hypothèses ; dans ces leçons de choses où le maître quitte un instant son rôle dogmatique pour se mêler à ses élèves ; il se tournait vers nous pour savoir ce que les vétérinaires observaient ou utilisaient en semblables circonstances.

Nos réponses étaient écoutées avec une attention curieuse et provoquaient souvent l'étonnement de l'auditoire, tant parfois la médecine vétérinaire s'éloigne de sa sœur aînée dans ses applications pratiques.

Nos futurs confrères étaient particulièrement surpris que, malgré la mutilité de nos patients et l'absence des signes subjectifs, nous puissions nous orienter dans nos examens, que nous percutions et auscultions nos malades et, qu'à leur exemple, nous utilisions des procédés analogues.

C'est au cours d'une de ces causeries sur l'efficacité des arsenicaux aromatiques dans le traitement de la syphilis, après avoir déclaré que si les animaux (singe et lapin exceptés) avaient l'heureux privilège d'être réfractaires au tréponème, ils pouvaient néanmoins, dans nombre d'affections, bénéficier de la thérapie arsenicale, que nous vint l'idée d'en exposer en détails les indications et les résultats dans les protozooses animales.

La question nous était familière, la guerre nous ayant permis d'entreprendre une expérience de grande envergure.

D'autre part, nous étant rendu compte par nous-même, que, parmi tous les thérapeutes (médecins et vétérinaires) qui manient les arsénobenzènes, nombreux sont ceux qui ignorent leurs propriétés pharmacodynamiques et les

modifications organiques que leur administration entraîne, il nous a paru utile de condenser toutes ces notions dans une revue générale, précédant logiquement les applications thérapeutiques de ces produits.

Le choix et le plan de notre thèse découlent de ce court préambule.

Elle comprend deux parties :

La première partie est essentiellement théorique et surtout pharmacodynamique.

La seconde est réservée aux applications thérapeutiques.

Dans la première partie, nous rappelons d'abord l'histoire et la genèse des arsénobenzènes, d'après les travaux français et allemands, puis nous étudions :

Leurs caractères physico-chimiques ;

Leur action antiparasitaire au point de vue expérimental, et leur toxicité comparée ;

Leur action sur le sang et ses éléments constitutants (hématies, globules blancs, sérum, etc.) et sur les grandes fonctions.

Dans un autre chapitre, nous envisageons la destinée des arsénobenzènes dans l'organisme, leur élimination, les transformations qu'ils subissent ; leur métabolisme et leur mode probable d'action.

Enfin, en raison de la fréquence relative et quelquefois de la gravité des accidents qui surviennent chez l'homme après leur administration, nous avons cru intéressant d'exposer les récentes interprétations émises sur leur mécanisme, c'est-à-dire d'étudier à la fin de cette première partie les divers facteurs de toxicité des arsénobenzènes.

La description préalable de ces accidents eût été logique et nous eût servi d'heureuse transition pour aborder

l'étude de leur pathogénie. Mais ils sont si bien connus dans leur expression clinique, que la reproduction de celle-ci nous a semblé superfétatoire et que volontairement nous l'avons omise.

Dans la seconde partie, nous résumons brièvement les indications de la médication arsénobenzénique chez l'homme, pour nous étendre plus longuement sur ses applications en médecine vétérinaire. Celles-ci sont envisagées successivement dans chacune des espèces domestiques, et, pour permettre aux lecteurs non au courant de la nosologie animale de nous suivre plus aisément, nous avons résumé en quelques mots l'étiologie et la symptomatologie de chacune des maladies envisagées.

Nous terminons par l'étude des divers modes d'administration, des accidents enregistrés et de leur prophylaxie, de la posologie et des contre-indications générales.

PREMIÈRE PARTIE

HISTORIQUE

L'utilisation médicale de l'arsenic date de la plus haute antiquité : les Hindous vantaient contre certaines fièvres rebelles des pilules de Tanjore, à base d'arsenic ; Dioscoride codifiait l'emploi de l'acide arsénieux, et Pline recommandait, chez les malades atteints d'asthme et de toux opiniâtre, des vapeurs arsenicales résultant de la combustion de l'orpiment avec du bois de cèdre.

Dans le cours des siècles qui suivirent, l'arsenic fut successivement abandonné, puis réhabilité. Mais, c'est surtout à partir du dix-huitième siècle que les médicaments arsenicaux, du moins en ce qui concerne leur usage interne, furent l'objet des plus grandes controverses. Ils eurent leurs défenseurs opiniâtres et leurs détracteurs acharnés.

Les travaux de Pearson et de Fowler en Angleterre ; de Harless, en Allemagne ; de Cazeneuve, Trousseau et Pidoux, Boudin, Germain Sèe, etc., en France, leur assurèrent une place définitive et indiscutée en thérapeutique. On les utilise comme reconstituants généraux, mettant à profit leur action stimulante organique et leurs propriétés régénératrices cellulaires.

Cependant, les propriétés antiparasitaires de l'arsenic, quoique insoupçonnées, s'étaient déjà révélées dans le traitement de la syphilis : Ricord associait volontiers l'arsenic au mercure et prescrivait, dès 1856, la liqueur de « Donavan-Ferrari » qui contenait de l'iodure d'arsenic ; mais les médecins ne s'adressaient à ces arsenicaux minéraux qu'en les maniant avec prudence et réserve en raison de leur toxicité bien connue.

Pourtant certains dérivés organiques venaient d'être découverts : la *liqueur fumante*, par Cadet de Gassicourt (1760), l'*acide cacodylique*, par Bunsen (1837), l'*acide méthylarsénique*, par Bayer (1858), et l'*arsénaniline*, par Béchamp (1863), mais ces corps constituaient de simples curiosités chimiques complètement ignorées des cliniciens, et personne ne songeait même à les étudier au point de vue physiologique. Les chimistes d'ailleurs étaient loin de penser qu'il existait entre ces composés et les combinaisons minérales de l'arsenic une différence de toxicité considérable.

En définitive, ce n'est qu'après les belles recherches d'Armand Gautier sur la présence normale de l'arsenic dans certains organes que la question des arsénicaux organiques fut vraiment posée ; ce sont les travaux de ce savant sur les cacodylates qui, véritablement, les ont fait entrer dans le domaine de la pratique et comme l'a proclamé si justement le professeur Richaud en empruntant une image au langage chimique « on peut dire que toute la question de la thérapeutique arsenico-organique a *crystallisé* autour de la molécule des cacodylates. Elle a été le point de départ de recherches méthodiques, patientes et persévérantes, qui, d'une part, on conduit Ehrlich à la

découverte du « 606 » et, d'autre part, Mouneyrat à la découverte de « l'hectine ».

Nous estimons que, sans dépasser le cadre de notre étude et, pour la compréhension de ce qui sera dit ultérieurement, il est utile et quasi indispensable d'exposer très succinctement les considérations théoriques et les constatations expérimentales qui ont guidé Ehrlich pour la découverte de l'arsénobenzène.

*
**

CONSIDÉRATIONS THÉORIQUES. — L'idée mère qui a servi de base aux conceptions et aux travaux du savant francfortien est la suivante : une substance médicamenteuse ne peut agir que sur les systèmes organiques capables de l'*incorporer*. Ce principe a, comme corollaire, dans le domaine de la thérapeutique antiparasitaire, un autre principe qui est le suivant : les parasites ne peuvent être détruits que par des corps présentant avec eux certaines affinités, par des substances qu'ils sont capables de fixer.

L'action parasitaire, d'après Ehrlich, tient tout entière dans l'aphorisme : « Corpora non agunt nisi fixata ».

Ces substances, capables de se fixer sur les parasites, sont dites *parasitotropes* ; mais leur affinité n'est que relativement élective, elle existe aussi pour les cellules organiques ; elles sont *organotropes* en même temps que *parasitotropes*, et certaines d'entre elles se comportent comme des poisons violents à l'égard des parasites et des organes vitaux.

Pour qu'une substance puisse être considérée comme

parasiticide, il ne suffit pas qu'elle soit très parasitotrope, il est nécessaire qu'elle soit aussi peu organotrope que possible. Aussi les expériences *in vitro* sont à elles seules insuffisantes pour nous renseigner sur la valeur des produits antiparasitaires, car elles ne peuvent mettre en relief ou permettre d'éliminer leur pouvoir organotrope. Celui-ci ne peut s'apprécier que dans une expérience *in vivo*, de là la nécessité de recourir à chaque fois et dans tous les cas à l'expérimentation sur l'animal.

Ajoutons, du reste, que certaines substances peuvent n'avoir *in vitro*, aucune action sur des parasites et les détruire néanmoins dans l'organisme grâce à leurs produits de transformation ou de désintégration.

Allant plus loin dans l'étude du mécanisme des actions parasitaires, Ehrlich admet que, si les parasites fixent avec prédilection certaines substances possédant une structure moléculaire déterminée, c'est parce que le protoplasma de ces parasites a lui-même une structure chimique particulière, ou tout au moins parce qu'il y a dans ce protoplasma des groupements chimiques particuliers, plus spécialement adaptés à la fixation de tel ou tel groupement fonctionnel du médicament considéré.

C'est à ces groupements chimiques protoplasmiques qu'Ehrlich donne le nom de *chimiocepteurs*. Il y aurait même dans les parasites différents chimiocepteurs spécifiques, c'est-à-dire adaptés à la fixation de tel ou tel des groupements fonctionnels qui figurent dans la molécule du médicament spécifique correspondant. Il y aurait, par exemple, dans les parasites sensibles à l'action de certaines molécules arsenicales, un arsénoccepteur qui fixerait,

accrocherait le reste arsénié de la molécule, un acéticocepteur qui accrocherait le reste acétyl, etc.

La connaissance approfondie des différents cepteurs de chaque parasite serait comme la physiologie thérapeutique des cellules du parasite, et il y aurait évidemment le plus grand intérêt à connaître la nature des cepteurs spécifiques pour chaque parasite, puisque plus on connaîtrait de chimiocepteurs, plus grande serait la possibilité de trouver des médicaments susceptibles de se fixer sur ces parasites par l'intermédiaire de ces cepteurs.

Pour qu'un médicament puisse se montrer efficace contre un parasite, deux conditions doivent se trouver réalisées dans sa molécule.

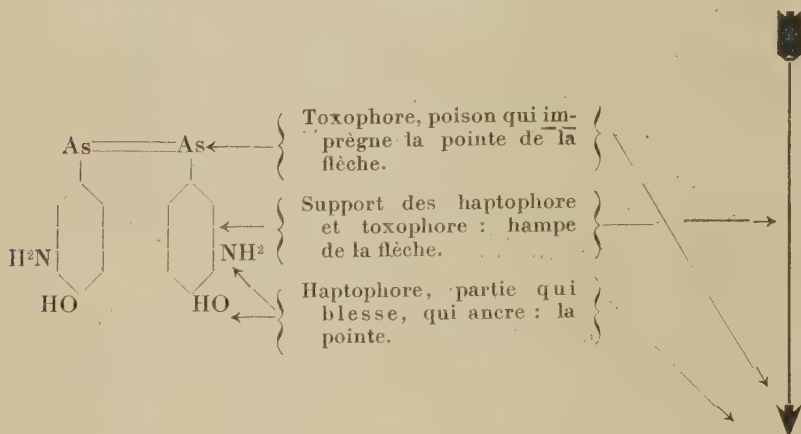
Il faut d'abord que cette molécule soit pourvue de groupements fonctionnels capables d'être fixés par les chimiocepteurs du parasite. Cette fixation ou cet accrochage effectués, il faut ensuite que d'autres groupements interviennent pour opérer l'empoisonnement de la cellule.

Le groupement fixateur du médicament est l'*haptophore* ; le groupement empoisonneur est le *toxophore*.

Ehrlich compare ces agents chimiothérapiques composés à une flèche empoisonnée ; le groupement haptophore du médicament, qui s'ancre sur le chimiocepteur du parasite, correspond à la pointe de la flèche, le support en est la hampe et le toxophore est le poison qui imprègne la flèche.

Si l'on applique ce schéma à l'arsénobenzène (dioxydiamoarsénobenzène), on est conduit à admettre que le noyau, le reste benzénique, constitue le bois de la flèche,

le reste orthoaminophénol en est la pointe et le reste arsenical trivalent le poison.



Le groupe toxophore du médicament synthétique lèse le protoplasma du parasite de la même façon que les poisons des flèches (alcoïdes ou glucosides toxiques) lèsent les organes vitaux du sujet blessé. D'après Ehrlich, cela n'est possible que s'il y a une affinité chimique entre les groupes toxophores et les constituants du protoplasma ; il donne, en faveur de cette hypothèse, le fait que tous les dérivés de l'arsenic dans lesquels ce corps est pentavalent (c'est-à-dire dont toutes les affinités sont satisfaites) ne provoquent aucun effet thérapeutique, alors que celui-ci se produit lorsque l'arsenic est à l'état trivalent. En outre, si les médicaments peuvent être à la fois organotropes et parasitotropes avec prédominance de l'un ou de l'autre pouvoir, il faut aussi admettre que les cellules de l'organisme possèdent, comme les cellules parasitaires des chimiocepteurs variés et plus ou moins adaptés à l'ancrage des haptophores des médicaments.

Cette diversité des affinités chimiques des cellules organiques apparaît d'ailleurs clairement dans le phénomène d'électivité que les tissus et les bactéries manifestent à l'égard des matières colorantes, et nous savons à quel point aujourd'hui les techniques histo-bactériologiques l'ont mis à profit. En outre, divers faits expérimentaux plaident encore en faveur de la spécificité chimique des chimiocepteurs :

Etudiant l'action des substances colorantes du groupe du triphénylméthane sur les trypanosomes, Ehrlich a vu que l'on pouvait rendre une race de trypanosomes résistante à la fuchsine et que cette race se montrait du même coup résistante au méthylviolet, matière colorante du même groupe. Par contre, cette race, reste vulnérable soit par les arsenicaux, soit par des colorants d'un groupe chimique différent. Une race chromo-résistante n'est par cela même arséno-résistante et inversement.

Si cette conception de l'esprit exposée tout d'abord comme une pure hypothèse n'est pas adoptée par tous les biochimistes malgré son caractère extrêmement séduisant, elle reste très originale, et se vérifie dans certains faits expérimentaux, et n'aurait-elle eu que le mérite d'avoir conduit Ehrlich à jeter les bases de la chimiothérapie arsenicale qu'elle mériterait d'être retenue.

FAITS EXPÉRIMENTAUX. — Dès 1903, Laveran remarque que l'acide arsénieux a une action vraiment efficace contre les trypanosomes, mais cependant insuffisante pour procurer une guérison radicale, car c'est un remède trop toxique : il fait disparaître les parasites du sang pendant quelques jours, assure une survie d'une semaine au bout

de laquelle les trypanosomes réapparaissent dans la circulation, entraînant la mort des souris. Le traitement arsenical de ces récidives est possible, mais peu à peu, l'incorporation répétée du médicament nuit de plus en plus aux animaux et ils succombent au traitement s'ils ne sont pas tués par les flagellés.

Les succès publiés par Löffler et Rühs ne changent en rien les conclusions de Laveran.

Ce fut un progrès essentiel que de faire appel pour les recherches de chimiothérapie aux combinaisons arsenicales organiques.

La première préparation importante qui est utilisée paraît dans le commerce en 1902 sous le nom d'*atoxyl*. Ce nouveau produit « made in Germany » avait été primitivement découvert en France en 1863 par Béchamp (en chauffant jusqu'à fusion l'arséniate d'aniline) qui lui donna le nom d'arsénanilide.

Il est expérimenté sur les animaux par Blumenthal et Igersheim, qui montrent qu'il agit non par l'aniline mais par l'arsenic, tout en étant quarante fois moins toxique que la liqueur de Fowler.

En se fondant sur les recherches sus-mentionnées de Laveran, l'*atoxyl* est immédiatement utilisé contre les trypanosomiasés en général et la maladie du sommeil en particulier, puis, par extension, contre d'autres spirillo-ses, la syphilis et le typhus récurrent.

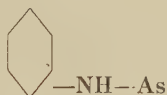
Après quelques essais, Ehrlich abandonne l'*atoxyl*, s'apercevant qu'il ne détruit pas les parasites *in vitro*.

Deux savants anglais, Thomas et Breinl (de Liverpool), mettent en évidence son action trypanocide dans les infections expérimentales (souris et rats).

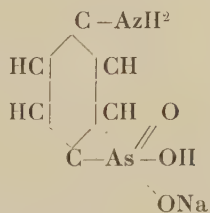
Thomas le préconise contre la syphilis, tandis qu'en France, Salmon et Hallopeau signalent les accidents oculaires qu'engendre son utilisation.

Après avoir eu connaissance de ces résultats, Ehrlich reprend ses études sur l'atoxyl, se proposant d'obtenir par synthèse des préparations du même ordre, mais présentant un pouvoir thérapeutique supérieur et une toxicité moindre.

Mais, pour cela, n'est-il pas nécessaire de connaître la véritable composition chimique de l'atoxyl ? Or, celle-ci n'est pas exactement définie : on admet que l'atome d'arsenic n'est pas directement attaché au noyau Benzénique, mais qu'il lui est relié par l'intermédiaire de l'amine (NH^2) comme l'exprime le schéma ci-dessous :



En collaboration avec Bertheim, Ehrlich après une longue série d'expériences, montre que l'atoxyl a une composition tout autre que celle qui avait été admise et qu'on doit le considérer comme le sel sodique d'un acide para-amino-phénylarsinique et qu'il répond à la formule ci-dessous :

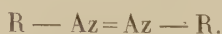


C'est la découverte de la véritable constitution de l'atoxyl qui a permis à Ehrlich de passer graduellement de l'atoxyl au « 606 » en mettant en œuvre les méthodes générales de la chimie organique et en créant ainsi une foule de préparations dont il a pu comparer la valeur trypanocide ou spirillicide.

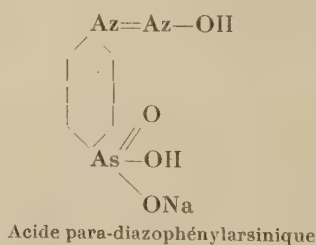
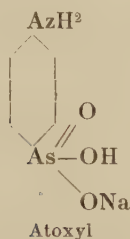
Voici, d'après Richaud, les principales étapes de cette transformation :

Quand on traite, dans des conditions déterminées, l'atoxyl par l'acide nitreux, on obtient un composé appartenant à la classe des corps que l'on désigne en chimie sous le nom de *diazoïques*.

Ceux-ci sont caractérisés par deux atomes d'azote échangeant entre eux deux valences, la troisième valence de l'azote étant satisfaite par un radical carburé quelconque, gras ou aromatique. Ces dérivés azoïques peuvent, dès lors, être représentés par la formule schématique suivante :

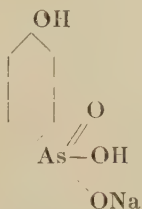


Dans le cas particulier, on obtient l'acide para-diazophénylarsinique.



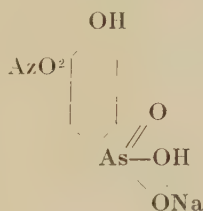
On peut, toujours par une méthode générale, transfor-

mer ce diazoïque en le phénol correspondant ; ce phénol est l'acide para-oxyphénylarsinique :



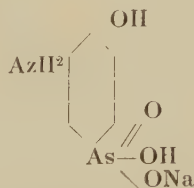
Acide para-oxyphénylarsinique

Cet acide, traité à son tour par l'acide nitreux dans certaines conditions, fixe un groupement phénolique et l'on obtient ainsi l'acide méta-nitro-para-oxyphénylarsinique :



Acide méta-nitro-para-oxyphénylarsinique

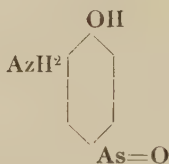
Cet acide, réduit suivant une méthode classique, transforme son groupement nitreux AzO^2 en groupement amidogène AzH^2 pour donner l'acide méta-amido-para-oxyphényl-arsinique.



Acide méta-nitro-para-oxyphénylarsinique

Ce corps, dans lequel, ainsi que le montre la formule, l'arsenic est à l'état pentavalent, est relativement peu toxique, mais on ne peut, chez la souris, obtenir une stérilisation réelle que par l'emploi de très fortes doses, qui atteignent la limite de la tolérance et donnent même lieu quelquefois à des accidents d'intoxication chronique. Chez les souris ainsi traitées, l'injection est souvent suivie de tremblements et de mouvement convulsifs, ce qui, d'après Röthig, serait un indice prémonitoire d'une atteinte du système nerveux central et particulièrement des noyaux des nerfs optique et acoustique.

Il était donc impossible de songer à utiliser ce corps en pathologie humaine ; il fallait encore modifier cette molécule. En soumettant ce corps à une nouvelle réduction, Ehrlich obtint l'oxyde méta-amido-para-oxyphénylarsinique.



Oxyde méta-amido-para-oxyphénylarsinique

Cet oxyde arsenical, dans lequel, comme le montre la formule, l'arsenic est à l'état trivalent, possède une action spirillicide très énergique, mais son degré de toxicité est très élevé. En poussant encore plus loin la réduction, Ehrlich transforme cet oxyde en un corps appartenant au groupe des dérivés arsénoïques, c'est-à-dire à un groupe de dérivés dont la constitution peut être représentée par la formule générale $R - As = As - R$.

C'était le dioxy-diamino-arsénobenzène (préparation n° 592 du laboratoire d'Ehrlich).



Dans ce corps, l'arsenic est encore à l'état de molécule trivalente et, de plus, il y a un oxydrile en position para par rapport à l'arsenic ; ces deux conditions sont capables, suivant Ehrlich, de diminuer la toxicité tout en augmentant l'efficacité du noyau benzénique. Ce n'est qu'après avoir essayé de nombreux corps ou composés intermédiaires, sans résultats satisfaisants, qu'Ehrlich donna la préférence au dioxy-diamino-arsénobenzène.

Caractères physiques et chimiques des arsénobenzènes

Le dioxy-diamino-arsénobenzène est une poudre jaune clair, que l'on conserve, à cause de sa tendance à l'oxydation, en tubes scellés dans lesquels on a fait le vide. Il n'est pas soluble dans l'eau, mais se dissout dans l'eau alcalinisée par la soude.

Son sel chlorhydrique (n° 606, encore appelé le « Hata »)

se dissout lentement mais complètement dans l'eau.
Il a pour formule :

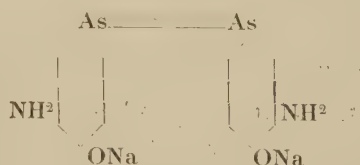


La solution ainsi obtenue est naturellement de réaction acide : elle ne peut donc être injectée dans les veines.

L'injection sous-cutanée ou intra-musculaire, pour la même raison, présente des inconvénients graves : douleur et accidents locaux.

Pour l'emploi, il est indispensable de neutraliser la solution par l'addition de soude : il se forme d'abord un mono-chlorhydrate, puis un sel neutre qui se précipite immédiatement. Par addition de soude, le précipité se redissout complètement, il se forme alors un sel alcalin.

La solution est de réaction fortement alcaline. On obtient un résultat identique en traitant la préparation 592 (dioxydiaminoarsénobenzène) par la lessive de soude, ou en alcalinisant par la soude le sel acide (606) ; il se forme dans les deux cas le même sel sodique.



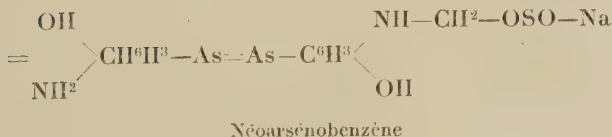
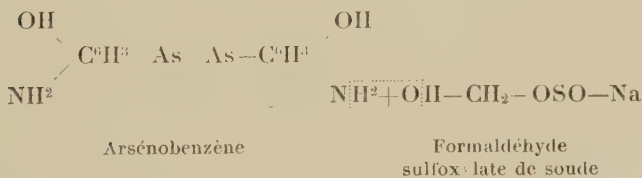
Les recherches multiples d'Ehrlich ont prouvé que les deux solutions sont en réalité tout à fait comparables au point de vue toxicité et activité ; mais il a donné la préfé-

rence pour l'emploi thérapeutique au sel acide « 606 » parce que le précipité formé au cours de la neutralisation se dissout avec une quantité de soude moindre que celle nécessaire à la dissolution du 592 ; on obtient ainsi une solution terminale moins alcaline.

De nombreuses techniques d'alcalinisation ont été proposées, et, à l'heure actuelle, elles n'ont plus qu'un intérêt historique. Leur complexité ou leurs difficultés d'exécution en dehors des services hospitaliers ont encouragé Ehrlich à chercher un composé arsenical, qui, tout en possédant les mêmes propriétés fondamentales que le 606 ne présenterait pas les inconvénients de celui-ci. En 1912, il introduisait en thérapeutique le « 914 » (ou néosalvarsan), c'est-à-dire un néoarsénobenzène qui répondait à ces conditions.

Le *Néoarsénobenzène* est un produit de condensation du 606 avec du formaldéhyde-sulfoxyrate de soude (corps réducteur), de formule : $\text{CH}^2\text{OH} - \text{O} - \text{SO} - \text{Na}$.

La condensation se fait par l'union de ce corps avec l'un des groupes aminogènes du 606, comme l'indique la formule suivante :



Caractères physiques et chimiques des néoarsénobenzènes

Le néoarsénobenzène est donc, au point de vue chimique, le dioxyaminoarsénobenzène monométhylène sulfoxylate de soude.

Normalement, il titre 20 % d'arsenic.

Il se présente sous l'aspect d'une poudre jaune extrêmement fine, d'odeur un peu alliagée, altérable à l'air et aux températures supérieures à 35°. Cette instabilité en présence de l'air nécessite, pour sa présentation et sa conservation, l'emploi d'ampoules de verres scellées et vides d'air.

La poudre est très soluble dans l'eau distillée, elle donne des solutions neutres ou faiblement alcalines, claires, limpides, d'une belle couleur jaune d'or, mais si on les laisse à l'air ou si on les expose à la chaleur, elles se foncent, brunissent et se décomposent assez rapidement. De là, l'obligation de préparer extemporanément la solution au moment de son emploi.

Le néoarsénobenzène et ses bases sont, depuis quelques années, considérés comme des corps pouvant revêtir l'état colloïdal.

Hugo Bauer, qui s'est attaché à l'étude physico-chimique des salvarsans sodique, argentique, de l'atoxyl, etc... fait de ces composés des « demi-colloïdes », les dimensions de leurs grains étant intermédiaires entre celles des colloïdes ordinaires et les molécules dissoutes des cristalloïdes.

Klemensiewicz montre que les solutions aqueuses d'arsénobenzène peuvent accroître leur viscosité en fonction de leur degré de concentration, mais cette viscosité ne peut dépasser un certain niveau ; au-delà de celui-ci, on obtient une masse gélatineuse.

La nature colloïdale du néoarsénobenzène peut être soupçonnée lorsqu'on effectue une solution du produit. Dès que celui-ci est mis au contact de l'eau, une masse visqueuse ou gélatineuse se forme. Par agitation, elle se disloque en particules plus petites qui gonflent et flottent à la surface du liquide ; en outre, celles-ci sont enveloppées dans une mince pellicule qui diminue avec la pénétration et la solubilisation par le solvant. Il est quelquefois nécessaire d'avoir recours à l'agitation avec une baguette ou des perles de verre pour obtenir une solution.

Cette possibilité de former une gelée fait assimiler le produit au groupe des gélatines et des albumines quant à ses propriétés physiques.

Comme elles, la solution arsénobenzénique est douée d'un grand pouvoir d'adsorption. Son état colloïdal peut encore être mis en évidence en l'évaporant dans le vide jusqu'à obtention d'une masse gélatineuse. Celle-ci peut alors être étirée en longs filaments comparables à la glu des arbres.

G. Raiziss et J. Gavron dans des expériences comparatives de dialyse trouvent du reste, que le néoarsénobenzène qui paraît aisément soluble dans l'eau possède des propriétés colloïdales marquées ; après 36 heures on ne trouve que 25 à 26 % de composé arsenical dialysé, tandis qu'une solution de sel marin dialyse totalement en vingt-quatre heures.

ACTION ANTIPARASITAIRE

Pendant plusieurs années, de patientes recherches ont été poursuivies par Ehrlich et Hata dans le but d'établir et de comparer le pouvoir parasiticide des composés arsenicaux et des arsénobenzènes en particulier. Leurs essais ont porté sur le traitement des principales spirilloses : fièvre récurrente, spirilliose des gallinacés, syphilis expérimentale du lapin et sur celui des trypanosomiasés : fièvre du sommeil.

Nous ne pouvons entrer dans cette revue générale dans le détail de leurs expériences ; celles-ci ont été longues et minutieuses et nous nous bornerons à en dégager les conclusions principales.

Action antispirillaire. — L'arsénobenzène ne détruit pas *in vitro* les spirilles.

Des dilutions médicamenteuses concentrées ou fortes (à 1/2000, 1/4000) immobilisent les spirilles ; mais si l'on injecte à des souris des mélanges de médicament et de sang contenant encore des spirilles mobiles, l'évolution de l'infection est déjà sensiblement différente chez ces animaux de ce qu'elle est chez les témoins. Avec des solutions très concentrées, l'infection ne se produit pas ou ne débute que très tardivement ; plus la solution du

médicament est faible, plus le début de l'infection est rapproché. Ce n'est qu'avec des solutions à $1/100.000^{\circ}$ qu'on voit l'infection débiter en même temps que chez les témoins. Ceci nous montre que si les spirilles ont pu résister aux solutions à $1/40.000^{\circ}$ et même $1/10.000^{\circ}$ et conserver leur mobilité, la plupart d'entre eux ont cependant épuisé, dans le corps de l'animal, leur pouvoir reproducteur, qu'ont seuls conservé quelques spirilles plus résistants.

Pour déterminer l'action *in vivo*, il est nécessaire de fixer d'abord la dose maximum de médicament que l'espèce animale mise en expérience peut supporter ; c'est la dose tolérée « T » (calculée par rapport au poids).

D'après Hata, la toxicité de l'arsénobenzène chez les différents animaux de laboratoire est la suivante :

ANIMAUX	Administration par la voie	DOSE TOLÉRÉE
Souris	Sous-cutanée	$1/300$ de son poids (20 gr.)
Souris	Intra-veineuse	$1/350$ de son poids (20 gr.)
Rat	Sous-cutanée	20 centigr. pour 1 kilog.
Poule	Intra-musculaire	25 centigr. pour 1 kilog.
Poule	Intra-veineuse	8 centigr. pour 1 kilogr.
Lapin	Sous-cutanée	15 centigr. pour 1 kilogr.
Lapin	Intra-veineuse	10 centigr. pour 1 kilog.

Traitement de la fièvre récurrente de la souris et du rat. — Au point de vue thérapeutique, l'injection d'une dose d'arsénobenzène atteignant $1/700^{\circ}$ du poids de la souris faite le jour qui suit l'inoculation suffit à amener une stérilisation complète et définitive (*la therapia stéri-*

lisans magna selon Ehrlich), tandis qu'une dose de 1/1000^e reste insuffisante.

Les doses curatives sont consignées dans le tableau suivant :

POURCENTAGE DES GUÉRISONS DÉFINITIVES

Doses :	après 1 injection	2 injections	3 injections
1/600	100 %	»	»
1/700	100 %	»	»
1/800	100 %	»	»
1/1000	75 %	100 %	100 %
1/1500	10 %	75 %	100 %
1/2000	10 %	66 %	100 %
1/3000	0 %	0 %	33 %

La dose minima nécessaire pour la stérilisation définitive est donc :

Avec une seule injection : de 1/800.

Avec deux injections : de 1/1000.

Avec trois injections : de 1/1500.

Il n'y a pas grand avantage à faire plus de 3 injections. Si l'on désigne par « C » la dose anodine médicamenteuse, on peut établir le rapport qui existe entre la dose maxima tolérée « T » (dose toxique limite) et la dose thérapeutique efficace. Au point de vue de la chimiothérapie, ce rapport doit être aussi grand que possible et sa valeur doit nous préoccuper beaucoup plus que la toxicité plus ou moins grande de la substance.

Qu'importe qu'une substance soit très organotrope (c'est-à-dire toxique) même à faible dose ; si elle se montre parasitotrope (c'est-à-dire efficace) à une dose sensiblement inférieure à la précédente.

Pour l'arsénobenzène, le rapport entre ces deux doses est :

$$\text{Avec une seule injection... } \frac{800}{300} = 2,7$$

$$\text{Avec deux injection..... } \frac{1000}{300} = 3,3$$

$$\text{Avec trois injections..... } \frac{1500 - 2000}{300} = 5 \text{ à } 6,6$$

Des doses plus faibles que celle nécessaire à la stérilisation ont encore une action évidente ; si elles ne guérissent pas l'infection, elles empêchent dans presque tous les cas l'évolution fatale qui survient inévitablement chez les témoins et avec des doses très minimales on abaisse notablement le taux de la mortalité.

L'arsénobenzène injecté 24 ou 48 heures avant l'inoculation spirillaire ne prévient pas fatalement l'infection, mais les malades ne font qu'une affection bénigne.

Chez le Rat, les résultats sont concordants avec ceux obtenus chez la souris et peut-être même un peu plus favorables.

Alors que le rat supporte 20 centigr. par kilo, la dose de 6 à 8 centigr. est suffisante pour amener une stérilisation définitive. Le rapport $\frac{T}{C} = 2,5$ et même 3.

En injection préventive et à dose suffisante, l'arsénobenzène permet d'enrayer d'une façon constante l'infection provoquée quelques jours plus tard ; 48 heures après le traitement, le médicament se trouve encore dans l'organisme en quantité suffisante et remplit le rôle de médicament préventif faisant avorter l'infection.

L'action préventive s'affaiblit avec le temps ; chez des

animaux inoculés trois à cinq jours après l'injection médicamenteuse, la maladie se déclare, mais elle est très atténuée dans son évolution et il n'y a pas de récidives.

Pour les rats inoculés sept jours après le traitement préventif, une récidive peut, au contraire, s'observer mais elle est très bénigne.

Même chez les animaux inoculés au bout de dix jours, les récidives qui se produisent sont beaucoup plus légères que chez les témoins ; il est donc manifeste qu'au bout de dix jours le médicament n'est pas encore complètement éliminé.

Levaditi et Arzt ont cherché à pénétrer le mécanisme intime de l'action de l'arsénobenzène sur la fièvre récurrente du rat

Des rats spirillaires reçoivent dans le péritoine 7 centig. de produit par kilo et sont sacrifiés à intervalles variables. Le sang dépourvu de spirilles à l'examen microscopique peut encore être virulent ; il peut cesser d'être virulent alors que certains organes (poumon et rate) peuvent le rester encore.

La stérilisation est, en général, rapide : elle apparaît à partir de la cinquième ou septième heure, et elle est complète de dix huit à vingt heures après le traitement.

Le processus de destruction est surtout visible sur les coupes du foie (cellules de Kupfer) et de la rate.

Les spirilles perdent leurs ondulations et sont visibles dans le protoplasma des macrophages. Tout organe qui contient encore des spirilles reconnaissables à une ou plusieurs ondulations est encore infectieux.

Par contre, il est stérile dès que le parasite est dissocié

en granulations ; celles-ci sont complètement digérées par les éléments blancs.

Au point de vue expérimental, l'arsénobenzène a une action curative et préventive manifeste dans la fièvre récurrente de la souris et du rat ; à l'inverse de certains autres composés arsenicaux (atoxyl), son emploi ne donne lieu à aucun trouble du système nerveux ; seule l'injection sous-cutanée détermine un certain degré d'infiltration douloureuse, pouvant aller, quand on emploie de fortes doses, jusqu'à la nécrose.

TRAITEMENT DE LA SPIRILLOSE DES POULES. — Cette affection est beaucoup plus facile à guérir que la fièvre récurrente du rat ou de la souris.

La poule saine supporte 25 centigrammes d'Arsénobenzène par kilo, tandis que la poule malade a une résistance un peu moindre ; l'animal infecté supporte seulement 20 centigr. par kilo.

La dose curative est de 0 gr. 0035 par kilo. Cette dose faible n'entraîne aucune réaction locale.

Si au lieu de faire le traitement le deuxième jour, on attend jusqu'au 3^e jour après l'inoculation, alors que le sang est encombré de spirilles, la dose curative doit être triplée et portée à 0 gr. 01, mais celle-ci est encore 20 fois moindre que la dose tolérée.

Inversement, si le traitement est institué immédiatement après l'inoculation, la dose de 0 gr. 0025 est toujours suffisante pour faire avorter la maladie.

Au point de vue préventif, l'arsénobenzène fournit des résultats intéressants, surtout à l'égard de l'influence de son mode d'administration.

Des poules qui reçoivent en injection intramusculaire 0 gr. 05 par kilo restent réfractaires à l'infection pendant 20 jours. Si on porte la dose à 7 centigrammes, on augmente la résistance de 10 jours.

La cause de cette très longue durée de l'action préventive du médicament chez la poule réside dans ce fait qu'une grande partie de celui-ci peut-être retrouvée au lieu d'injection sous forme de « dépôt ».

Sa présence détermine la nécrose du muscle et il se forme une sorte de coagulum qui retient longtemps le produit injecté.

Celui-ci peut, du reste, être mis en évidence par des réactions chimiques de coloration qui lui sont spéciales.

Ce réservoir de poison spirillaire permet une résorption lente du produit qui suffit certainement à empêcher le développement des spirilles.

Cette interprétation, qui s'est vérifiée en syphiligraphie, n'est pas une simple vue de l'esprit ; on peut la démontrer expérimentalement.

L'injection intra-veineuse de 2-3 centigr. par kilo d'arsénobenzène à des poules ne procure qu'une résistance de 3 à 4 jours, l'accumulation in loco du médicament ne pouvant s'effectuer.

Dans les expériences de Hata, l'arsénobenzène s'est montré le composé arsenical le plus efficace et le plus maniable à l'égard des spirilloles animales.

La comparaison des rapports $\frac{T}{C}$ pour chacun des produits essayés est des plus suggestives :

Atoxyl.....	$\frac{T}{C} = \frac{0,06}{0,03} = 2$
Arsacétine.....	$\frac{T}{C} = \frac{0,01}{0,03} = 3,3$
Arsénophénylglycine.....	$\frac{T}{C} = \frac{0,4}{0,12} = 3,3$
Atoxylate de mercure.....	$\frac{T}{C} = \frac{0,1}{0,04} = 2,5$
Arsénobenzène.....	$\frac{T}{C} = \frac{0,2}{0,0035} = 58$
Oxyde amidophénolarsénique.....	$\frac{T}{C} = \frac{0,03}{0,0015} = 20$

La comparaison de ces différents chiffres montre une disproportion manifeste entre le degré de toxicité de ces divers composés et celle-ci est tout à l'avantage de l'arsénobenzène.

TRAITEMENT DE LA SYPHILIS EXPÉRIMENTALE. — Bien que de tous temps, la syphilis se soit montrée sensible au mercure, sa thérapeutique expérimentale n'a été entreprise d'une façon vraiment scientifique que dans ces vingt dernières années.

Elle a été conditionnée par deux découvertes :

1° Celle de la transmission expérimentale de la maladie aux animaux ;

2° L'isolement de son agent spécifique.

Malgré les publications de Augias Turenne (1844), de Velz, de Cullerier (1845), Klebs (1879), Hamonic (1893), Charles et Maurice Nicolle (1903), sur la syphilisation des

singes, le doute sur la transmissibilité de la syphilis de l'homme au singe persiste dans la plupart des esprits parce que toutes les inoculations pratiquées ne sont pas toujours positives.

On lit du reste dans le *Traité classique de Fournier* (1899) que « la syphilis est exclusivement propre à l'espèce humaine. »

En 1903, Roux et Metchnikoff prouvent et font accepter par le monde savant la transmissibilité de la syphilis humaine au singe antropoïde (chimpanzé, orang-outang).

Le mérite de ces deux auteurs fut surtout de trouver la race de singes qui présente le maximum de réceptivité pour le virus syphilitique humain, et de démontrer que ces animaux font des lésions comparables à celles de l'homme et peuvent se transmettre la maladie.

D'autre part, Bertarelli, Uhlenhut, Ossola et Truffi montrent que le lapin peut contracter une syphilis expérimentale, que l'on localise soit dans la cornée (kératite spécifique) soit dans le scrotum (chancre) ; l'évolution de ces accidents est très variable mais jamais comparable à celle qui se fait chez l'homme.

On dispose avec le lapin d'un réactif moins coûteux et plus facile à manier que celui offert par le singe.

La découverte de l'agent infectieux « le *spirocheta pallida* », par Schaudinn et Höffmann fit faire un pas de géant à la thérapie syphilitique.

Il est très vite identifié et rangé à côté des spirilles déjà connus des petits animaux de laboratoire, et les essais de traitement se poursuivent sans interruption. La recherche microscopique du spirochète dans les lésions expérimentales

tales des animaux en traitement permet de juger de l'activité des corps médicamenteux mis en essai.

Cependant, au point de vue pratique, des difficultés surgissent : il est impossible de provoquer, comme on peut le faire dans la fièvre récurrente et la spirillose aviaire, des infections syphilitiques d'intensité égale chez les différents animaux d'une même espèce.

Bien que le lapin soit un réactif très inconstant, Hata l'a néanmoins choisi comme animal d'expérience après s'être placé dans des conditions spéciales d'exécution matérielle.

Chez beaucoup de lapins, l'infection syphilitique avorte ou se développe d'une façon si incomplète qu'elle ne peut servir de base à un essai de traitement ; chez d'autres, elle se développe suffisamment, mais régresse si vite que les patients ne peuvent servir aux expériences.

Le fait est courant pour les lésions cornéennes : une kératite très nette avec injection vasculaire marquée peut guérir spontanément en une semaine pour récidiver d'ailleurs plus tard.

La syphilis scrotale elle-même peut guérir seule lorsque l'ulcération s'est à peine développée ou lorsque le chancre, très petit, est survenu de façon précoce.

L'orchite syphilitique (décrite par Uhlenhuth et Mulzer) se prête mal aux essais de chimiothérapie, car l'inflammation testiculaire augmente ou diminue spontanément, et elle ne permet pas la recherche fréquente des spirochètes.

Pour tous ses essais, Hata a inoculé un très grand nombre de lapins et n'a utilisé pour le traitement que les animaux chez lesquels les lésions syphilitiques étaient arri-

vées à l'état de plein développement et s'y maintenaient d'une façon durable.

Nous passerons très rapidement sur ses essais de traitement des kératites spécifiques, en raison de l'infidélité de leur évolution.

La dose de 6 milligr. d'arsénobenzène par kilo lui donne des résultats appréciables dans des formes graves, mais ceux-ci ne sont basés que sur la disparition de l'opacité cornéenne et l'injection vasculaire ; la recherche des spirilles n'a pas été faite : on ne peut traumatiser sans danger une cornée déjà infectée.

Pour l'étude expérimentale, la syphilis scrotale offre de plus grands avantages : les lésions chancreuses se modifient dans leur aspect et leur résistance et les changements sont faciles à enregistrer, et surtout on peut quotidiennement rechercher le spirochète dans la sérosité de l'induration.

Il résulte des travaux de Hata que l'arsénobenzène en injection intra-veineuse est susceptible de stériliser les lésions provoquées.

Une seule injection suffit, si la dose est suffisante, pour produire la destruction absolue et immédiate des spirochètes et à amener la guérison complète du chancre en deux ou trois semaines.

La dose minima stérilisante varie de 0 gr. 025 à 0 gr. 01 par kilogr. de lapin. La dose maxima tolérée, non toxique, par la voie intraveineuse étant de 0 gr. 10 par kilog.,

il ressort que le rapport $\frac{T}{C}$ oscille entre 4 et 10.

Des doses inférieures à un centigramme (de 0 gr. 01 à 0 gr. 005) ne font pas complètement disparaître les spi-

rochètes ; les lésions s'atténuent, sans guérir complètement ; mais, si l'on répète ces doses, on arrive pratiquement à la guérison.

L'arsénobenzène est beaucoup plus actif que l'arséno-phénylglycine. Ce corps ne détruit les spirilles qu'à la dose de 10 à 15 centigr. par kilogr. Avec des doses plus faibles, la mobilité des parasites s'éteint au bout de quelques jours, mais ceux-ci persistent dans les lésions pendant deux semaines.

Des essais entrepris par comparaison avec l'oxyde amidophénolarsinique sont aussi en faveur de l'arsénobenzène.

L'oxyde amidophénolarsénique a une action extrêmement rapide, mais elle est de courte durée.

La dose de 0 gr. 003 par kilogr. de lapin détruit les spirochètes de façon immédiate et amène la guérison définitive (*Therapia stérilisans magna*), malheureusement ce composé très actif est aussi très toxique.

Le rapport entre la dose tolérée et la dose curative $\frac{T}{C} = \frac{0^{gr}015}{0^{gr}003} = 5$. La marge de dosage et de sécurité de ce corps est inférieure à celle de l'arsénobenzène.

Que deviennent les spirochètes sous l'influence du traitement ?

En étudiant histologiquement des lésions expérimentales syphilitiques, Levaditi et Twort ont constaté qu'elles perdent leur virulence sept heures après l'injection du médicament, alors que les tissus contiennent encore des quantités considérables de tréponèmes. La destruction des parasites s'opère surtout en dehors des cellules et se tra-

duit par des irrégularité de forme : interruption ou brisure des tours de spire, état moniliforme, fragmentation générale en granulations destinées à être phagocytées. Ce travail de résorption est lent et, pour ces auteurs, il expliquerait peut-être l'absence de formation d'anticorps spécifiques chez les animaux traités.

P. Salmon a, en effet, montré que l'arsénobenzène agit d'une façon tout autre que les anticorps formés dans l'organisme :

Si des spirilles de poules mis en sac de collodion sont introduits dans la cavité péritoniale de lapins traités par l'arsénobenzène (par voie intra-musculaire), on les retrouve intacts : ni détruits, ni immobilisés. Le même résultat négatif est enregistré chez des poules traitées.

Par contre, le sac de collodion introduit chez des poules spontanément guéries laisse passer les anticorps anti-spirillaires. Mais lorsque la guérison est due au médicament, il n'y a pas d'anticorps qui traverse le collodion. (Sacs placés chez une poule en pleine septicémie spirillaire, puis traitée : les spirilles disparaissent de la circulation mais non du sac).

ACTION TRYPANOCIDE. — Mise également en relief par l'école d'Ehrlich, sa recherche a d'abord abouti à la découverte du phénomène intéressant de l'arséno-résistance et à la mise en valeur de l'activité de l'atoxyl dans la maladie du sommeil (*Trypanosoma Gambiense*). Cependant, à la lecture des travaux allemands, il est possible de constater que le pouvoir trypanocide des arsénobenzènes a été beaucoup moins étudié que leur action spirillicide. Il y a à cela quelques raisons très plausibles : les espèces de try-

panosomes sont beaucoup plus nombreuses et variées que les races de spirilles ; leur pouvoir pathogène s'exerce surtout sur les grandes espèces animales dans les pays tropicaux, et enfin les recherches de l'Institut de Francfort étaient plus particulièrement orientées vers la syphilithérapie.

Récemment, des savants américains, Schamberg, Kolmer et Raiziss ont repris les expériences de Hata sur la spirillose des poules en utilisant des rats infectés par le « Trypanosoma équiperdum ». (C'est l'agent de la Dou-rine, maladie spéciale au cheval et ayant quelque analogie avec la syphilis).

Ils ont expérimenté trois produits : un sel sodique arsénobenzénique, l'arsénobenzène (n° 592, d'Ehrlich) et le néoarsénobenzène (914), l'injection se faisant par voie intraveineuse chez le rat blanc.

Leurs résultats sont un peu différents de ceux obtenus par Hata.

Le rat blanc supporte, par kilogr. : 212 à 215 miligr. de sel sodique ; 105 milligr. d'Arsénobenzène ; 200 milligr. de Néoarsénobenzène.

Les plus petites doses actives trypanocides sont de 16 à 24 milligr. pour le sel sodique ; 5 milligr. pour l'arsénobenzène ; 9 milligr. pour le néoarsénobenzène.

L'« index thérapeutique », c'est-à-dire le rapport $\frac{T}{C}$ s'établit comme il suit :

$$\begin{aligned}\frac{T}{C} &= \frac{212 - 215}{16 - 24} = 8 \text{ à } 13 \text{ pour le premier produit.} \\ \frac{T}{C} &= \frac{105}{5} = 21 \text{ pour l'Arsénobenzine.} \\ \frac{T}{C} &= \frac{200}{9} = 32 \text{ pour le Néoarsinobenzine.}\end{aligned}$$

Activité comparée de l'arséno et du néoarsénobenzène

Poursuivant leurs travaux avec un très grand nombre d'échantillons médicamenteux, Schamberg, Kolmer et Raiziss ont montré que l'activité et la toxicité varient avec les produits suivant leur provenance ou leur marque de fabrication.

Mais quelles que soient les variantes obtenues, les rapports d'activité et de toxicité sont quasi constants pour les deux produits.

D'après ces mêmes auteurs, les plus hautes doses tolérées d'arsénobenzène et de néoarsénobenzène par les rats, sont respectivement de 0 gr. 105 milligr. et de 0 gr. 254.

Si l'on applique ces chiffres au poids moyen du corps humain, on trouve théoriquement que notre organisme devrait pouvoir supporter 7 gr. 35 d'arsénobenzène et 17 gr. 5 de néoarsénobenzène (— en admettant que sa sensibilité soit équivalente à celle du rat —).

Physiologiquement, ce raisonnement est démenti, car des épreuves comparées faites sur la souris, le rat, le lapin, le chien, indiquent que la résistance au médicament diminue au fur et à mesure que les animaux augmentent en poids et en volume. Les doses toxiques pour l'homme sont à coup sûr inférieures à celles qui seraient proportionnelles à son poids.

Dans la mesure où l'efficacité et la toxicité des arsenicaux pour l'homme peuvent être déterminées par celles enregistrées chez le rat, les auteurs américains admettent que la dose de 60 centigrammes d'arsénobenzène (dose

thérapeutique moyenne) est le douzième de la dose toxique minima et que la dose de 90 centigr. de néoarsénobenzène est le dix-neuvième de dose toxique.

Au point de vue stérilisation ces deux doses sont considérées comme ayant la même activité.

L'écart entre la dose thérapeutique moyenne et la dose toxique ou tolérée est donc sensiblement plus grand pour le néoarsénobenzène que pour le « 606 ».

Il en résulte que l'emploi du premier donne plus de sécurité et que l'on peut même, avec le minimum d'inconvénients ou de dangers élever la dose thérapeutique du néoarsénobenzène.

TABLEAU MONTRANT L'ACTIVITÉ COMPARÉE DES PRINCIPAUX ARSENICAUX
(D'après VEGHTLIN et SMITH)

COMPOSÉS	TENEUR EN ARSENIC	Dose mortelle minima pour le rat	Dose curative minima (*)	Rapport de la dose toxique et de la dose curative
Acide arsénieux.....	53	50	37,5	$\frac{T}{C} = 1$
Atoxyl	27,2	150	37,5	4
Acide arsénique....	69	7	7	1
Para oxy-mono-ami- no - phényl - arsé- noxyde.....	31,8	10	0,75	13
Arsénobenzène (606)	34	75	2	37
Néoarsénobenzène..	31,8	100	3	33

(*) Rats infectés par Tryp. Equiperdum (dourine du cheval).
Les doses sont exprimées en cent. cubes d'une solution au $\frac{N}{10}$ par kilo de poids vif.

ACTION DU NÉOARSÉNOBENZÈNE SUR LE SANG

Nous étudierons cette action successivement sur le sang total et ensuite sur ses éléments figurés (globules rouges et globules blancs), et sur le sérum.

ACTION SUR LE SANG

a) In vitro. — Launoy et Tzank montrent que le sang humain, additionné d'un composé arsenical organique, même à une dose minime, subit un retard dans sa coagulation ou même devient incoagulable.

La dose de 1 centigr. de néoarsénobenzène pour 100 gr. de sang double ou triple le temps de coagulation. La sédimentation du sang se produit avant que la coagulation n'ait lieu.

Le caillot, quand il se forme, est bicolore.

Avec une dose un peu plus forte, l'incoagulabilité est persistante. Elle n'est cependant pas définitive, car il est possible de la réactiver de diverses façons (adjonction de sang frais, transport à l'étude à 37°).

Cette incoagulabilité *in vitro* est un peu variable avec les sujets ; elle est plus marquée lorsque le malade a déjà reçu une injection d'arsénobenzène.

Chez les animaux domestiques, Panisset et Verge ont enregistré des phénomènes à peu près analogues.

L'addition de 1 centigr. de néoarsénobenzène à 100 cmc de sang n'entrave nullement la coagulation pour l'âne. Pour le cheval et le bœuf, peut-être y a-t-il un léger retard.

Si on double la dose pour une même quantité de sang, la coagulation est retardée pour les trois espèces.

La dose de 5 centigr. pour les 100 gr. de sang triple le retard pour les solipèdes ; pour le bœuf, la coagulation est encore incomplète 24 heures après la récolte.

Avec 10 centigr., la coagulation est entravée à la température ordinaire ; mais elle peut encore s'opérer en 1 heure si le sang est porté à 37°.

L'addition de 50 centigr. de produit pour 100 gr. de sang rend impossible la coagulation dans toutes les conditions.

Enfin si l'on humecte de la solution (1 gr. de néoarsénobenzène dans 10 c.c. d'eau distillée) des tubes de verre et qu'on recueille en ces tubes différents sangs de cheval, de bœuf et de mouton, on constate après agitation que le retard apporté à la coagulation est notable. Le sang de cheval se sédimente très facilement dans les tubes et ici encore le caillot est bicolore : les globules rouges sont amassés à la partie inférieure, le plasma est collecté à la partie supérieure et une zone floconneuse intermédiaire les sépare. Avec les sangs de vache et de mouton, la sédimentation est très imparfaite et la coagulation survient avant son achèvement.

Tzank et Flandin ont recommandé d'utiliser la propriété anticoagulante des arsénobenzènes pour conserver

le sang frais, soit en vue de recherches de laboratoires, soit pour certaines applications cliniques (transfusion, plasmothérapie, etc.)

b) *In vivo*. — L'arsénobenzène introduit par voie veineuse fait sentir également son action anticoagulante.

ACTION ANTICOAGULANTE

Chez le lapin, la dose de 1 centigr. par kilo suffit déjà à troubler la coagulabilité du sang recueilli *in vitro*.

Ainsi que l'a montré Launoy, le retard apporté est peu marqué tant que les doses oscillent entre 1 et 10 centigr. ; par contre, l'injection d'une dose massive (0 gr. 20 par kilo) amène un très long retard dans le temps de coagulation ; celle-ci ne se produit qu'après 15 et 20 heures, quelquefois même 24 heures. Passé ces délais il est rare qu'on puisse conserver le sang incoagulé.

Cette incoagulabilité spontanée n'est qu'apparente : à 38°, la coagulation se fait en une heure et donne un caillot mou et dissociable. Cette altération est essentiellement temporaire ; au bout de plusieurs heures, le sujet expérimenté fournit un sang qui coagule normalement ; elle paraît être la conséquence d'une action toxique ou inhibitrice sur les éléments producteurs de thrombine. Chez l'homme, l'injection intra-veineuse d'une dose thérapeutique de néoarsénobenzène amène un abaissement du temps de la coagulation sanguine qui persiste pendant une heure en moyenne et dans certains cas pendant plus de vingt-quatre heures. L'allongement du temps de coagulation atteint d'emblée son maximum (souvent plus

du double du temps normal). Le retour au temps normal se fait progressivement.

L'effet anticoagulant semble également plus marqué avec des doses fortes sans qu'il paraisse possible d'établir un rapport constant entre la dose employée et le retard obtenu. La répétition des injections d'arsénobenzène ne semble pas modifier les effets hypocoagulants constatés, mais d'après Lévy-Bing ceux-ci sont encore appréciables huit et quinze jours après la dernière injection.

Chez le cheval, Descazeaux expérimentant sur des sujets atteints de lymphangite cryptococcique observe aussi que la coagulation est empêchée ou retardée par le médicament. Le sang prélevé une heure après l'injection ne coagule pas ; une goutte placée sur lame reste plus de douze heures sans coaguler ; après cette durée, elle se recouvre d'une croûte légère, mais au-dessous le sang n'est pas coagulé. Mis dans un tube, le sang reste également liquide.

Dans les heures qui suivent l'injection, le caillot se forme après plusieurs heures, mais il se dissout par agitation dans le sérum. Ce retard dans la coagulation va en diminuant de durée dans les heures qui suivent, mais vingt-quatre heures après l'injection il faut encore plus de vingt minutes pour que la coagulation se produise.

Vers le cinquième ou le sixième jour, la coagulation se fait dans la durée normale.

Dans nos expériences personnelles portant sur des chevaux non infectés, non suppurants nous n'avons pas noté une action anticoagulante aussi nette que la décrivent les auteurs précédents.

Dans certains cas même, avec des doses supérieures

à celles utilisées chez l'homme par les syphiligraphes et à celles employées par Descazeaux chez le cheval, le néoarsénobenzène a eu une action nulle ou insignifiante sur le retard de la coagulation.

Faut-il voir là l'intervention d'un facteur individuel inhérent à chacun des patients ou plutôt l'influence de variations dans la composition chimique intime du produit (marques différentes). Nous serions assez enclin à nous rallier à cette dernière interprétation et nous en donnerons les motifs lorsque nous envisagerons plus loin la rareté des accidents arsénobenzéniques et en particulier de la crise nitritoïde chez le cheval.

Chez le chien, nous relevons des constatations analogues ; l'action anticoagulante est surtout fonction de doses élevées et quasi toxiques. Injecté à la dose de 15 centigrammes par kilo, le néoarsénobenzène retarde la coagulation de plusieurs heures et entraîne une hémolyse marquée ; avec des doses moindres, le retard de coagulation diminue, et lorsqu'on utilise des doses faibles ou thérapeutiques (un centigramme 5, 2 et 3 centigr. par kilo) le sang coagule à peu près dans les conditions normales quant au temps et à l'aspect physique du sérum. On ne saurait du reste fixer des délais uniformes pour chaque espèce utilisée, nous avons été frappés des différences individuelles considérables que l'on observe en opérant avec le même produit et dans des conditions d'expérience parfaitement identiques (chiens à jeun, en bonne santé apparente, et soumis au même régime).

EXPÉRIENCES SUR LE CHEVAL

Sujet A. — Poids vif de 480 kilogr.

Temps de coagulation normale avant l'expérience : 22 minutes.

Le sujet reçoit, le matin à jeun, 7 gr. 20 de néoarsénobenzène, soit 1 centigr. 5 par kilo.

Prises de sang.

10 minutes après l'injection.	Coagulation en 25 minutes
3 heures après l'injection.	Coagulation en 17 minutes
7 heures après l'injection.	Coagulation en 14 minutes.
24 heures après l'injection.	Coagulation en 12 minutes.
36 heures après l'injection.	Coagulation en 20 minutes.

Sujet B. — Poids : 548 kilog.

Temps de coagulation normale avant l'injection : 22 minutes.

Injection intra-veineuse de 11 gr. de néoarsénobenzène, soit 2 centigr. par kilog.

Récolte de sang.

10 minutes après l'injection.	Coagulation en 22 minutes.
2 h. $\frac{1}{2}$ après l'injection.	Coagulation en 27 minutes.
7 heures après l'injection.	Coagulation en 13 minutes.
26 heures après l'injection.	Coagulation en 11 minutes.
3 jours après l'injection.	Coagulation en 20 minutes.

Sujet C. — Poids : 410 kilog. Reçoit 12 gr. de produit dans la jugulaire, soit 3 centigr. par kilog.

Avant l'injection, le sang coagule en 21 minutes.

15 minutes après l'injection.	Coagulation en 22 minutes.
3 heures après l'injection.	Coagulation en 15 minutes.
8 heures après l'injection.	Coagulation en 12 minutes.
26 heures après l'injection.	Coagulation en 11 minutes.
3 jours après l'injection.	Coagulation en 16 minutes.

Il semble donc qu'à dose thérapeutique ou à dose faible chez le cheval le néoarsénobenzène modifie peu la coa-

gubilité sanguine ; la lecture des temps relevés permettrait plutôt de le considérer comme un activant de la coagulation pendant le vingt-quatre heures qui suivent l'injection. Dans tous les cas les caillots obtenus étaient massifs et très consistante et la sédimentation avait à peine eu le temps de s'amorcer.

ACTION SUR LES GLOBULES ROUGES

LA RÉNOVATION SANGUINE

L'action sur les globules rouges du sang, de l'arsénobenzène, a donné naissance à un certain nombre de travaux dont les résultats sont des plus divergents.

Fleig, Jeanselme et Touraine, Schwaer, sur l'homme, Yakimoff sur les singes et sur les rats sains et infectés par les spirochètes, Ferranini chez l'homme et chez le chien, n'observent, après injection arsénobenzénique aucune modification du nombre ni de la forme des globules rouges.

Lévy-Bing, Dureux et Dogny pensent au contraire, qu'après l'injection le nombre des hématies diminue mais que cette diminution n'est que passagère et qu'assez rapidement leur taux atteint à nouveau celui constaté avant l'injection « sans que jamais il se soit produit une amélioration de l'anémie préexistante ».

Par contre, Sicard et Marcel Bloch parlent de polyglobulie : « rapidement après l'injection intra-veineuse ou intra-musculaire d'arsénobenzène apparaît une augmentation constante et souvent considérable du nombre des hématies ».

Les recherches de ces auteurs sont confirmées par celles de Thévenot et de Brissaud (de Lyon) qui notent une augmentation très accusée des globules rouges pouvant atteindre 500.000, 1 million et même 2.500.000 par mm. cube de sang ; elle serait précédée dans cinq cas sur huit d'une diminution des globules rouges pouvant atteindre un million. Sabrazès et Dubourg arrivent à des conclusions analogues : dix minutes après l'injection, l'examen du sang leur révèle un abaissement passager du taux de l'hémoglobine et du nombre des hématies, mais trois jours après la polycythémie serait manifeste, précédée par une augmentation des hématies granuleuses.

M.-P. Weil et Guénot attirent l'attention sur ce fait que, chez de nombreux spécifiques en traitement arsénobenzénique, le sang recueilli pour l'étude de la réaction de Wassermann se présente avec une coloration anormalement rouge, presque carminée dans certains cas. Il ressemble moins alors à du sang veineux qu'à du sang artériel, ou qu'au sang des intoxiqués par l'oxyde de carbone.

Cette coloration anormale est surtout appréciable au moment de la récolte ; elle est précoce et peut se rencontrer cinq jours après l'injection ; sa durée est fort variable et s'étend de un à plusieurs mois. Dans tous les cas, elle correspond à une polyglobulie manifeste ; le nombre des hématies oscille entre 5 millions 500.000 et 7 millions.

Il s'ajoute enfin un signe, concomitant à l'hyperglobulie, qui plaide en faveur d'une rénovation sanguine, c'est l'augmentation de la résistance des globules rouges et leur plus grande teneur en hémoglobine.

En opérant par la méthode des hématies déplasmatisées

de Widal, Abrami et Brulé, on constate chez le sujet normal que l'hémolyse débute dans le tube 44 ; avec le sang des injectés le phénomène ne commence qu'au tube 40 et même quelquefois au tube 36.

Nous avons cherché si les animaux réagissaient de la même façon que l'homme. Nos expériences ont porté sur le cheval et surtout chez le chien.

Pour les deux espèces, l'hyperglobulie est manifeste ; elle ne s'installe que 24 ou 48 heures après l'injection et peut être entretenue en renouvelant celle-ci tous les 6 ou 7 jours. Chez le chien, la dose de 2 centigr. par kilo nous a paru être suffisante.

SUJET 2. — *Chien de 4 ans, 13 kilos, maigre, anémique*

DADE DES NUMÉRATIONS GLOBULAIRES	NOMBRE D'HÉMATIES	DATE DE L'INJECTION	DOSE INJECTÉE
18 janvier	3.875.000		
Injection		21 janvier	15 centigr.
22 janvier	3.745.000		
23 —	4.433.000		
26 —	5.055.000		
27 —	4.800.000		
Injection		28 janvier	30 centigr.
29 janvier	4.061.000		
30 —	5.200.000		
31 —	5.456.000		
1 ^{er} —	5.400.000		

SUJET N° 5. — *En bonne santé, maigre. Poids : 10 kilos*

DATE DES NUMÉRATIONS GLOBULAIRES	NOMBRE D'HÉMATIES	DATE DES INJECTIONS	DOSES INJECTÉES
23 février (matin)	6.348.000		
Injection		23 févr.(soir)	1 c ^{gr} 5 p. kilo
24 février (matin)	6.100.000		
26 — —	6.300.000		
27 — —	6.556.000		
28 — —	6.480.000		
Injection		28 févr.(soir)	2 c ^{gr} 5 p. kilo
1 ^{er} mars (matin)	6.200.000		
2 — —	6.345.000		
4 — —	6.200.000		
Injection		5 mars	3 c ^{gr} par kilo
6 mars (matin)	6.330.000		
7 — —	6.660.000		
8 — —	6.480.000		

On doit se demander si l'augmentation du nombre de globules rouges qui suit une injection d'arsénobenzène est liée à l'action bactéricide du médicament ou à une action hématopoiétique. Dans le premier cas, l'hyperglobulie relèverait de la disparition des spirochètes dont l'effet anémiant est bien connu ; dans le second, d'une action chimique jouée par l'arsenic sur la moëlle osseuse.

Cette hypothèse est selon nous la seule plausible : l'apparition rapide de la polyglobulie, sa longue durée, son

intensité susceptible d'être maintenue par des injections répétées, la coexistence d'un nombre anormal d'hématies granuleuses (Sabrazès et Dubourg) et l'apparition d'une hyperleucocytose concomitante (voir plus loin : action sur la forme leucocytaire) forment un faisceau d'arguments irrésistibles.

D'autre part, chez le cheval et le chien, nous avons montré que l'injection arsénobenzénique augmentait la globulie et en la circonstance il est impossible d'invoquer la moindre action bactéricide.

L'arsénobenzène se comporte donc comme tous les arsenicaux en général quant à son action stimulante sur l'hématopoïèse, et à ce titre, son utilisation est rationnelle dans le traitement de certains états anémiques.

POUVOIR AGGLUTINANT SUR LES HÉMATIES

On sait depuis les travaux de Landsteiner et Jagic, de Gengou, de Henri et Girard-Mangin que certains corps (fluorure de calcium, sulfate de Baryum, oxyde de fer) peuvent agglutiner les hématies lorsqu'ils sont à l'état colloïdal.

J. Oliver et E. Douglas ont montré que le néoarsénobenzène jouissait *in vitro* des mêmes propriétés.

L'agglutination se fait jusqu'à des taux de dilution à $1/250$; le titre optimum est de $1/32$.

En opérant avec des dilutions ayant séjourné à l'air, on constate d'abord que celles-ci se troublent, flocculent, brunissent pour donner un précipité noirâtre ; essayées dans ces conditions, leur pouvoir agglutinant subit une chute rapide, il passe de 1 p. 32 à 1 p. 4.

L'agglutination ne s'opère qu'en présence d'un électrolyte ; des hématies parfaitement lavées dans une solution sucrée isotonique, réparties dans la même dilution et additionnées de la solution arsénobenzénique n'agglutinent pas.

Mais si l'on ajoute un électrolyte (solution de NaCl ou un cristal de ce sel) le phénomène se produit de suite.

Néanmoins des hématies qui ont été au contact de la solution sucrée arsénobenzénique *adsorbent* une partie du produit : en effet, retirées de cette solution par centrifugation, lavées dans un excès d'eau sucrée et mises en suspension dans ce même liquide, le milieu reste homogène ; mais l'addition d'une trace de NaCl déclanche aussitôt l'agglutination. Les hématies ont été sensibilisées dans la première solution et agglutinées par l'électrolyte.

Une autre preuve de cette réaction nous est fournie par la teinte brunâtre que prennent les hématies et qui résulte de la présence de l'arsénobenzène.

L'agglutination traduit la réaction qui s'opère entre le complexe hématies-néoarsénobenzène d'une part et l'électrolyte d'autre part.

Oliver et Yamada montrent en outre que l'on peut empêcher l'agglutination en additionnant les dilutions arsénobenzéniques de quelques gouttes de colloïdes hydrophiles : amidon, gélatine, sérum sanguin, etc...

Ne pouvant élargir sans cesse les limites de cette étude, nous n'envisagerons pas l'action du néoarsénobenzène sur les propriétés spécifiques des sérums.

Qu'il nous suffise de rappeler que Nicolas, Paul Courmont et Gaté ont mis en évidence une augmentation des agglutinines chez des syphilitiques traités par le néoarsé-

nobenzène ; expérimentalement, ces mêmes auteurs opérant sur le chien, la chèvre, ont trouvé une augmentation marquée du pouvoir agglutinant de leur sérum après le traitement arsénobenzénique, tandis que le pouvoir agglutinant est resté très faible ou inchangé chez le cobaye et le lapin où il est déjà insignifiant normalement. Le néoarsénobenzène peut donc produire une *réactivation générale* des anticorps, même chez les animaux normaux lorsqu'il existe déjà chez eux un certain taux naturel de ces anticorps.

POUVOIR HÉMOLYTIQUE

L'action hémolytique des arsénobenzènes n'a guère été soupçonnée et mise en évidence que par les chimistes américains chargés par le Ministère de l'Hygiène des Etats-Unis d'étudier les facteurs de la toxicité d'échantillons suspects.

Schamberg, Kolmer, Raiziss et Weiss ont montré qu'elle était nulle ou insignifiante lorsqu'on prenait soin de préparer des solutions isotoniques d'arsénobenzène, et qu'elle était cliniquement négligeable avec l'emploi du néoarsénobenzène.

D'après Grabfield, le pouvoir hémolytique présenté par les échantillons toxiques est avant tout fonction de leur préparation et du nombre de groupes « amino » qui sont introduits dans la molécule. Il est difficile de prouver que leur toxicité est proportionnelle à l'action hémolytante. On peut du reste diminuer celle-ci en laissant

vieillir la solution ou en l'agitant à l'air ou en la chauffant.

Les solutions oxydées n'ont aucun pouvoir hémolytique.

Tout au contraire, le néoarsénobenzène se présente avec un pouvoir antihémolytique. Des hématies laissées en contact pendant une heure dans une solution du produit résistent par la suite et pendant longtemps à l'action de l'eau distillée ou de solutions chlorurées hypotoniques.

ACTION SUR LA FORMULE LEUCOCYTAIRE

L'influence des arsénobenzènes sur les globules blancs a fait l'objet de nombreux travaux dont les conclusions sont quelquefois discordantes, les expérimentateurs s'étant placés dans des conditions non identiques (variabilité dans les doses et dans les dates de numération).

Quoi qu'il en soit, d'une manière générale, elle se manifeste par une hyperleucocytose des plus évidentes.

Neisser le premier la signale chez un de ses malades ; elle est forte et durable ; le chiffre des leucocytes atteint 38.000.

Herxheimer, par des recherches comparatives, trouve que l'hyperleucocytose arsénobenzénique est nettement supérieure à celle produite par le calomel et l'atoxyl.

Torday, opérant sur des anémiques, obtient plutôt des résultats défavorables.

Yakimoff reprend l'étude de cette question en établissant la formule leucocytaire des rats sains et des rats infectés avant l'injection médicamenteuse et en faisant

varier le taux de cette dernière ; ses résultats et ses conclusions méritent de retenir un moment notre attention.

1^{re} SÉRIE. — *Rats sains. Doses fortes* (15 centigr. par kilog.)

Leucopénie qui dure plusieurs jours, diminution du nombre total des leucocytes.

Abaissement du taux des lymphocytes.

Relèvement en sens inverse de celui des polynucléaires neutrophiles.

Augmentation passagère des formes de dissolution (leucocytole) suivie d'une diminution rapide.

2^e SÉRIE. — *Rats sains. Doses moyennes ou thérapeutiques.*

Elévation du nombre total des leucocytes, avec acmé au 3^e ou 4^e jour.

Augmentation des polynucléaires neutrophiles.

Taux des lymphocytes à peu près fixe.

Légère augmentation des autres variétés.

Diminution marquée et immédiate des formes de dissolution.

3^e *Rats infectés par le Spirocheta Duttoni.* — Au cours de l'infection, tous les éléments blancs subissent déjà une augmentation appréciable ; exception faite pour les lymphocytes dont le taux baisse considérablement ; les formes de dissolution voient leur pourcentage doublé.

L'injection arsénobenzénique à dose thérapeutique déclanche une hyperleucocytose considérable pouvant durer deux ou trois jours, se traduisant surtout par de la polynucléose.

Alors que le rat sain présente 21 % de polynucléaires neutrophiles et l'animal infecté 50 %, Yakimoff voit leur taux dépasser 75 et 80 % après l'injection. Celui des lymphocytes continue à baisser.

Il en est de même pour les formes de dissolution,

4° Rats infectés par le *Trypanosoma gambiense*. —

L'infection trypanosomique trouble beaucoup moins la formule hémoleucocytaire que celle provoquée par le spirochète ; il y a souvent une diminution des globules blancs quelle que soit leur variété tout aussitôt après l'introduction du parasite ; la réaction ne se fait que plusieurs heures après, mais elle est moins vive.

L'arsénobenzène introduit en pleine infection sanguine provoque une leucocytose parfois considérable. Cette leucocytose dure plusieurs jours. En même temps, on observe le jour de l'injection une polynucléose et une diminution du taux des formes de dissolution.

Le médicament d'Erhlich amène donc des changements notables dans la vie des éléments figurés du sang.

Ces changements sont à peu près identiques chez les animaux sains et chez les sujets infectés.

Ce qui frappe surtout : c'est l'augmentation du nombre total des leucocytes ; si une dose forte détermine de la leucopénie, la différence n'est qu'apparente, car dans tous les cas où l'on constate de l'hyperleucocytose très marquée, celle-ci ne fait que succéder à une diminution plus ou moins nette des leucocytes.

La phase initiale de l'action arsénobenzénique (indépendamment des doses et de l'état du sujet) consiste en une diminution du nombre des leucocytes. Cette action se traduit d'abord par l'inhibition des centres hématopoiétiques et ensuite par leur excitation. La différence entre les animaux qui ont une leucopénie très nette et durable et ceux qui n'ont qu'une leucopénie légère et passagère suivie bientôt d'une hyperleucocytose, est due

à ce que l'emploi des doses fortes de néoarsénobenzène détermine une inhibition des organes hématopoiétiques plus durable que l'emploi des petites doses.

Celles-ci ne déterminent qu'une inhibition de quelques heures, bientôt suivie d'une excitation.

Si la leucopénie des doses fortes n'est pas suivie d'hyperleucocytose, cela est probablement dû à ce fait, qu'au moment où l'inhibition des organes leucopoiétiques cesse, la plus grande partie du médicament est déjà éliminée et qu'il ne reste plus d'arsénobenzène en quantité suffisante dans l'organisme de l'animal pour provoquer l'excitation des organes en question.

La diminution constante des formes de dissolution laisse soupçonner une action préservatrice du médicament à l'égard des globules blancs.

D'autre part l'arsénobenzène agit d'une façon indépendante sur les éléments du sang en circulation.

Dans les premières heures de son action, il précipite la fin de l'existence des éléments jeunes (lymphocytes), ce qui se traduit par un mûrissement rapide (augmentation des polynucléaires).

Parallèlement, on observe une diminution du nombre total des leucocytes et une augmentation des formes de dissolution.

Quand les éléments du sang qui ont eu les diverses étapes de leur évolution précipitées par l'action de « l'arsénobenzène » se sont éliminés du courant circulatoire, celui-ci excite alors les organes leucoformatifs. De là, la mise en circulation de formes jeunes, résistantes, plus aptes à lutter avec le principe infectant ; de là, l'augmen-

tation du nombre des lymphocytes avec une diminution parallèle des formes de dissolution.

L'arsénobenzène a donc d'abord une action *purifiante* en forçant les éléments jeunes à mûrir plus vite et secondairement une action *régénératrice* en déterminant l'apparition de nouveaux globules blancs.

Toutes ces modifications aboutissent à l'accroissement du pouvoir phagocytaire et à la destruction des germes figurés.

Ruth Tunniclef, opérant *in vitro* et *in vivo*, a montré que l'augmentation du pouvoir phagocytaire était un phénomène précoce et s'établissait dans les 30 minutes qui suivent l'injection faite à dose convenable.

ACTION SUR LE SÉRUM

Fleig, Danysz, Rubinstein ont successivement montré que lorsqu'à du sérum frais, on ajoute une solution arsénobenzénique, il se forme un trouble qui au bout d'une heure aboutit à la formation d'un précipité. Si au préalable, le sérum est chauffé à 55° la précipitation ne se fait plus ; il semble bien qu'aucune action biologique ne préside à ce phénomène, car l'action précipitante n'est pas régénérée par l'addition d'un sérum alexique à dose convenable.

Si au contraire, on ajoute à ce sérum chauffé un acide, le précipité réapparaît de nouveau.

Enfin la précipitation ne se produit pas par l'addition au sérum frais de carbonate ou d'hyposulfite de sodium.

Ces mêmes expérimentateurs interprètent différemment

la nature du phénomène : Danysz y voit une pure réaction biologique, alors que Rubinstein y attribue une cause chimique. Pomaret enfin considère le trouble comme un complexe colloïdal résultant de l'action phénolique du médicament (voir plus loin : rôle de la phénolicité dans la toxicité).

ACTION SUR L'APPAREIL CARDIO-VASCULAIRE

L'influence du néoarsénobenzène sur la circulation a été peu étudiée, si l'on en juge par les travaux publiés. Chez les spécifiques en traitement, les injections semblent ne troubler en rien le fonctionnement cardiaque. Les statistiques de Burzi mentionnent ou de la tachycardie ou une bradycardie très relative.

L'accélération s'observerait dans 18 % des cas, alors que le ralentissement serait beaucoup plus rare ; il semble bien que ces constatations relèvent du malade et non du médicament.

Nous avons cherché sur le cheval les modifications du rythme sans succès (en faisant compter d'une façon très soignée les pulsations avant l'injection et plusieurs heures après), leur nombre reste le même. Burzi signale aussi que la tension artérielle peut diminuer de 15 millimètres de mercure, tout en ajoutant que dans de nombreux cas, elle n'éprouve aucun changement ; d'après lui, cet abaissement s'observerait quelques heures après l'injection intra-veineuse et seulement deux jours après l'injection intra-musculaire ou sous-cutanée.

Notre collègue, M. le professeur Jung, a bien voulu sur

notre demande rechercher les modifications de la circulation après les injections arsénobenzéniques chez le chien. Les animaux mis en expérience ont reçu de 1 à 3 centigr. de médicament par kilo de poids vif et été anesthésiés légèrement au chlorure d'éthyle pour assurer leur immobilisation et leur insensibilisation.

La pression (prise à la carotide dont le bout central est relié à la canule) a été enregistrée sur l'appareil de Chauveau à cylindre vertical, les temps étant donnés par le chronographe de Jacquet.

L'examen et la lecture du graphique ci-joint montrent que le pouls et la pression présentent pendant toute la durée de l'expérience de très fortes oscillations respiratoires avec accélération très marquée du cœur à l'inspiration.

Première minute après l'injection. — Très légère accélération du pouls ; avant l'injection on comptait par 10 secondes une moyenne de 20 pulsations, on en compte après 21, 22, 23.

Amplitude peu modifiée.

Pression. — Les oscillations respiratoires s'atténuent et passent par un minimum vers la 30^e seconde qui suit l'injection. La pression (mesurée au sommet des oscillations) a baissé à ce moment de un centimètre de mercure ; chute dont l'intensité ne sera pas dépassée ultérieurement.

Après la 60^e seconde, pression et pouls sont redevenus ce qu'ils étaient avant l'injection.

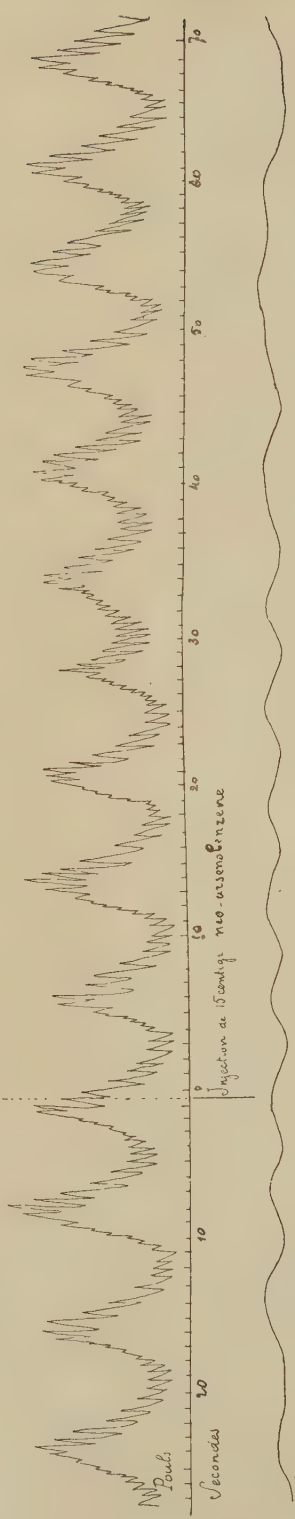
6 minutes après l'injection. — Accélération légère du pouls : 22-23 en 10 secondes.

La pression se maintient 5 à 6 millim. au-dessus de son niveau primitif.

7 minutes après l'injection. — Les irrégularités apparaissent dans le pouls et les mouvements respiratoires, elles sont dues à des mouvements effectués par l'animal dont l'anesthésie devient insuffisante ; mais la pression ne subit aucune nou-

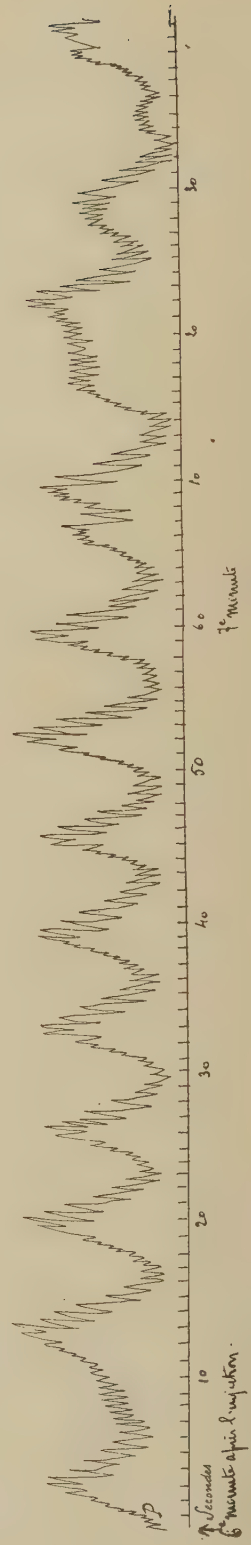
Pression

I



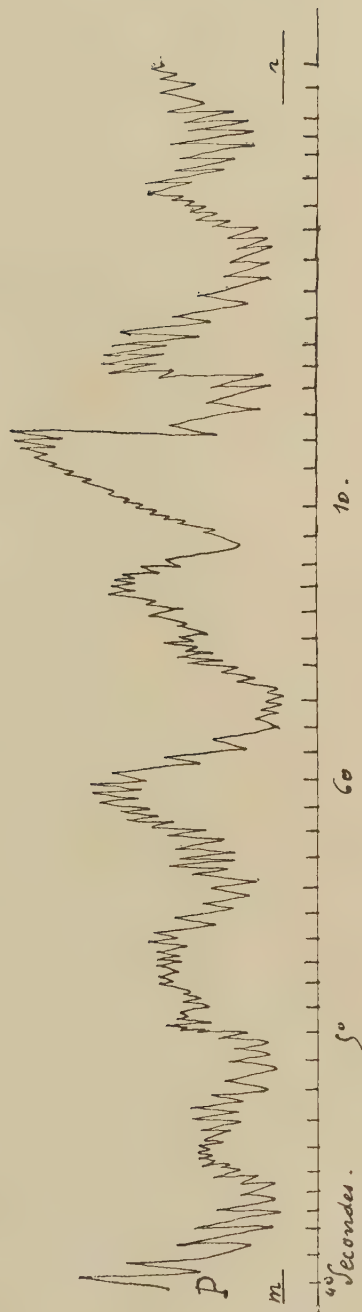
H

II





III



velle modification. La suite du graphique resté sans changements notables. La pression est restée la même, à peine inférieure de 2 à 4 millim. de mercure à ce qu'elle était avant l'injection.

Conclusions. — Après l'injection, légère tachycardie, le pouls passe de 120 à 138 à la minute ; amplitude très diminuée.

La pression subit presque immédiatement après l'injection une chute de 1 centim. de mercure pour remonter très vite vers son niveau initial.

Le néoarsénobenzène a une action presque nulle.

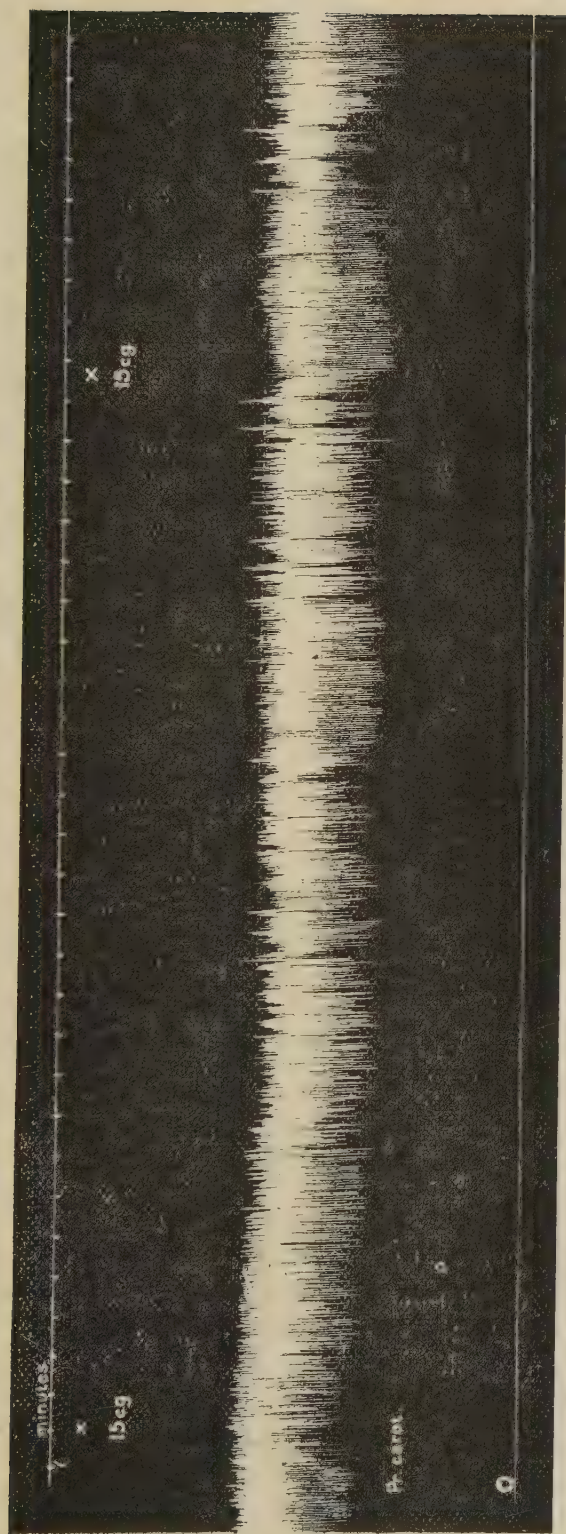
Dans les minutes qui suivent, la pression reste inférieure de quelques millimètres à sa valeur normale. L'examen simultané des tracés de pression et de pouls semble indiquer que la chute initiale est d'origine vasomotrice, l'amplitude du pouls ne s'étant pas alors sensiblement modifiée.

Jackson et Smith arrivent aux mêmes conclusions en opérant chez le chien avec des doses thérapeutiques (1 cent. par kilo). (Graphique page 65.)

Etendant leur champ de recherches avec des doses plus élevées et souvent toxiques, les mêmes auteurs ont remarqué que l'injection rapide d'une dose forte amenait chez le chien une augmentation manifeste de la pression pulmonaire sanguine (tracés pris avec un manomètre relié à l'artère pulmonaire gauche) pouvant atteindre 100 % de la pression artérielle carotidienne.

L'augmentation de pression dans le système circulatoire pulmonaire a été diversement interprété.

Jackson et Smith ont d'abord admis que l'alcalinite



CHIEN, 14 kilos (anesthésie chloroformique). — Reçoit dans la saphène 15 centigr. de néoarsénobenzène dans 0 cc. 55 et une même dose 25 minutes après, sans présenter aucune modification de sa pression artérielle (carotidienne)

de la solution arsénobenzénique était suffisante pour expliquer le phénomène : l'injection intravasculaire d'une solution de soude au même titre que la précédente donnant la même élévation de pression.

D'après eux, il faut également faire intervenir une action spécifique du composé arsenical sur la musculature des artérioles pulmonaires se traduisant par une excitation et une contraction de ces vaisseaux.

Il est surtout à retenir que des injections lentes de doses modérées ne provoquent aucun trouble appréciable.

Smith, reprenant ses expériences au point de vue physiologique a, par la suite, lumineusement précisé le mécanisme de l'augmentation de pression pulmonaire.

Elle ne peut relever que de deux causes : occlusion des vaisseaux pulmonaires par contraction ou par obstruction mécanique et excès de pression dans le ventricule droit résultant d'une modification du sang dans ce réservoir.

La mise en œuvre de dernier facteur devrait s'accompagner d'une augmentation égale dans l'oreillette droite et par répercussion dans la veine cave.

Or, Smith, enregistrant la pression dans ce vaisseau a pu constater qu'aussitôt après l'injection d'arsénobenzène, tandis que la pression pulmonaire s'élève et la pression carotidienne s'abaisse, la pression cave reste stable ; elle ne subira une ascension marquée que lorsque le sujet sera à l'agonie.

Cette stabilité de la pression cave dans les premières phases de l'expérience indique que le médicament n'a aucune action sur la musculature cardiaque ; sinon un fléchissement ou une dilatation du myocarde entraînerait

de suite une augmentation de pression dans ce même vaisseau.

Le cœur droit s'adapte et résiste tout d'abord, il y a « compensation » jusqu'au moment où sa résistance étant vaincue, on voit subitement pressions pulmonaire et carotidienne tendre vers zéro, tandis que la pression cave s'élève d'un seul coup.

La dilatation cardiaque est la conséquence d'embolies et de thromboses dans les capillaires pulmonaires ainsi que l'ont démontré expérimentalement Oliver et Yamada en étudiant la toxicité du produit par le mécanisme de l'agglutination.

Il est enfin utile de faire remarquer l'influence de la concentration des solutions employées : une solution à 1/50 d'arsénobenzène fait passer la pression de 24 à 62 millimètres de mercure pendant l'injection pour la stabiliser ensuite vers 46 millimètres, tandis qu'une solution à 1/200 donne une élévation moitié moindre.

Les solutions de néoarsénobenzène n'ont entraîné que des modifications négligeables.

ACTION SUR LA RESPIRATION

Des doses modérées de néoarsénobenzène injectées lentement ont une action insignifiante. De fortes doses rendent la respiration plus lente et plus superficielle ; si l'intoxication doit survenir, le rythme abdominal fait place au rythme thoracique. Ces modifications résultent à la fois de la dépression subie par les centres respiratoire et circulatoire, mais la mort survient par arrêt de

la respiration : les tracés indiquent que celle-ci ayant cessé, le cœur continue encore à battre pendant quelques instants.

ACTION DANS L'ORGANISME

Destinée du néoarsénobenzène dans l'organisme

ELIMINATION. — Après une injection intra-musculaire, l'apparition de l'arsenic dans l'urine est précoce et sa présence peut s'y prolonger pendant quinze et vingt jours.

Greven l'y décèle une demi-heure après l'injection, Jeanselme et Bongrand par des dosages en séries assistent à une véritable décharge arsenicale entre le troisième et le sixième jour ; mais Bornstein retrouve la substance dans l'urine pendant 18, 20 jours et plus. Ces résultats varient avec les malades traités et surtout avec l'intégrité du filtre rénal.

Après une injection intra-veineuse, l'élimination est beaucoup plus rapide : elle commence presque immédiatement avec l'injection (5 à 15 minutes : Abelin) ; la décharge d'arsenic paraît s'effectuer dans les vingt-quatre premières heures, mais surtout dans les cinq ou six premières. Frenkel-Heiden et Navassart ont trouvé une demi-heure après l'injection 5 milligr. 4 d'arsenic dans 50 cmc. d'urine,

D'après Ullmann, passé le 5^e jour, la quantité d'arsenic dans l'urine tend à devenir impondérable, mais on pourrait en constater des traces pendant plusieurs mois après une seule injection intra-veineuse.

Salmon et Browne ont mis en évidence les propriétés préventives et curatives de l'urine arsénicale recueillie chez des lapins traités par le néoarsénobenzène.

Son action est surtout nette contre les trypanosomes du Surra et du Nagana. Les souris traitées et guéries sont immunisées pendant 2 mois.

Pomaret, reprenant les recherches d'Abelin, perfectionnant la réaction de ce dernier (1) et confirmant les travaux de Frankel, de Heiden, de Bourget a montré que l'élimination par la voie urinaire n'est qu'accessoire par rapport à la voie intestinale : la plus grande partie de l'arsénobenzène est éliminé par l'intestin plutôt que par le rein.

Un chien de 10 kilos reçoit 30 centigr. de néoarsénobenzène en injection dans la saphène : la bile est recueillie par une fistule pendant une heure. Le dosage de l'arsenic, dans les 5 centim. cubes de bile obtenus, repré-

(1) Réaction d'Abelin, modifiée par Pomaret.

Le milieu contenant l'aminoarsénobenzène (urine p. ex. 40 cmc) est additionné de 1 cc. de nitrite de soude à 1 % et de 1 cc. de $\text{SO}^4 \text{H}^2$ à 1/10, on laisse la diazotation se faire 5 minutes à l'obscurité et avec une pipette très effilée, on dépose doucement à la surface un ou 2 centim. cub. d'une solution à 1 % de résorcine, dans un mélange de 50 parties d'éther et de 70 d'alcool à 95° (que l'on alcalinise seulement au moment de l'emploi de un cinquième de son volume d'ammoniaque). On obtient de la sorte, à la zone de séparation des deux liquides de densités différentes, un anneau rouge cerise très net, alors qu'on pourrait ne rien voir avec la technique d'Abelin (mélange de la solution diazotée à la résorcine en solution dans le carbonate de soude),

sente plus de un centigr. d'arsénobenzène, alors que, dans les 15 centim. cubes d'urine récoltés en fin d'expérience, on n'en décèle que des fractions de milligramme.

Comme la quantité de bile sécrétée dans les 24 heures est à peu près égale à celle de l'urine, l'importance de ce mode d'élimination est évident.

Une expérience similaire sur le lapin a donné un résultat semblable.

Dans une observation du professeur Jeanselme, on trouve un centigr. d'arsenic dans les vomissements d'un malade survenus 5 à 8 heures après une injection intraveineuse de néoarsénobenzène.

Vial a tenté de caractériser l'élimination des arsenicaux organo-aromatiques issus de la base « 6o6 » en utilisant comme réactif une solution légèrement acide de paradiméthylaminobenzaldéhyde.

In vitro, une solution aqueuse au centième d'arsenical (néoarsénobenzène par exemple, ou « 6o6 »), additionnée de quelques gouttes de réactif à froid, donne un trouble immédiat avec formation en quelques minutes d'un beau précipité orangé « feu ».

La réaction est fort sensible : elle peut s'observer après quelques jours avec des solutions à $\frac{1}{100.000}$

Elle appartient exclusivement aux composés cycliques arsenicaux ; le réactif ne donne ni précipité, ni coloration avec les arsenicaux minéraux (acides arsénieux, arsénique, liqueur de Fowler, etc.), ni avec les composés organiques acycliques (arrhénal, cacodylate de soude).

Des liquides organiques (urine-sang-sérum), auxquels on ajoute une quantité extrêmement faible de solution

arsénobenzénique, de façon à obtenir des dilutions à $\frac{1}{100.000}$ et à $\frac{1}{200.000}$ donnent, sous l'influence du réactif, un trouble et une coloration orangée évidents.

Avec le lait, la réaction s'effectue également, mais la coloration est gênée par la teinte blanche ivoire du lait, qui donne, avec le rouge orangé de la réaction, une couleur variant, suivant la teneur en arsénobenzène, du jaune d'or au jaune serin clair.

Vial a recherché la présence des arsenicaux dans les urines de spécifiques en cours de traitement et recevant 60 ou 90 centigrammes de néoarsénobenzène.

Ce réactif, si sensible in vitro, ne lui a rien décelé dans l'urine de ses malades.

Expérimentant chez le chien, avec des doses variées (toxiques fortes et thérapeutiques), il n'a pu mettre le néoarsénobenzène en évidence dans le plasma que pendant 24 heures après l'injection.

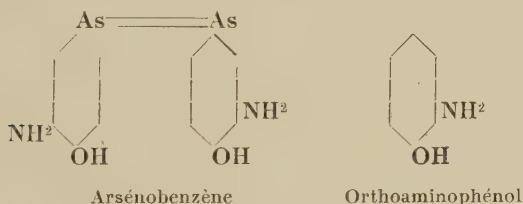
Il résulte de ces recherches « qu'on retrouve toujours les arsenicaux organiques quand on les ajoute à l'urine, au sérum ou au plasma, etc. S'il est vrai qu'après injection intra-veineuse, on en retrouve pendant quelques heures dans le plasma du sang, *lieu même de l'injection*, il faut reconnaître qu'après un certain temps, et après passage à travers l'organisme où l'arsénobenzène se trouve exposé à l'action de mille réactions chimiques, on n'en retrouve pas dans les liquides sécrétés normalement par cet organisme.

Il semble qu'on soit alors autorisé à déclarer que l'organisme n'élimine pas d'arsénobenzène en nature ou pas en quantité décelable par ce réactif pourtant si sensible,

Ce corps doit donc être décomposé dans son passage à travers l'organisme, et cette dislocation est tout à fait conforme à l'idée chimique que l'on peut se faire de la destinée de composés aussi fragiles que le « 606 » ou le « 914 » vis-à-vis des puissantes réactions qui s'effectuent dans les tissus vivants.

Que signifie alors la réaction d'Abelin, confirmée par Pomaret ; quelle en est sa valeur ?

C'est, nous l'avons vu, une réaction de diazotation, elle peut s'effectuer en présence de tous les corps possédant une fonction amine, mais elle ne caractérise pas la molécule salvarsanique entière ou intacte. Vial montre justement que la molécule arséno-benzénique doit se décomposer en libérant de l'orthoaminophénol. C'est ce dernier



composé, qui dissous dans l'urine normale, donne par cette même réaction de diazotation un azoïque rouge en tous points identique à celui qu'Abelin a décrit et obtenu avec l'arsénobenzène.

On peut donc supposer que la molécule salvarsanique se décompose en plusieurs fragments dont, sans doute l'orthoaminophénol, qui ne réagit pas avec la paradiméthylaminobenzaldéhyde, tandis qu'il donne la réaction d'Abelin.

C'est du reste pourquoi, d'une façon générale, on

renonce à chercher les arsenicaux à l'état moléculaire et que, pour suivre leur élimination, on se contente de la simple recherche de l'arsenic.

A côté de cette fraction arsenicale d'élimination rapide, il en est une autre d'élimination très tardive. Plus de deux mois après la dernière injection, on peut retrouver des traces d'arsenic dans les divers tissus ou organes en utilisant l'appareil de Bertrand, après destruction de la matière organique.

Stümpke et Siegfried (1912), par leurs recherches chez l'homme et le lapin, montrent que l'arsénobenzène se dépose en quantité assez notable dans le foie ; au bout de plusieurs jours, la teneur du parenchyme hépatique en arsenic commence à diminuer, mais on en trouve toujours des traces même quelques mois après l'injection, quelque soit le mode de celle-ci.

Dans les autres organes, on trouve aussi de l'arsenic mais en quantité moindre. Les même auteurs, en ayant décelé dans le myocarde admettent que cette affinité particulière de l'arsénobenzène pour le cœur, serait de nature à expliquer l'hypersensibilité au médicament qu'accusent certains cardiaques.

On le rencontre également dans l'urine sans en trouver dans le parenchyme rénal : il le traverse sans s'y arrêter.

Mouriquand et Morel (1914) ont largement expérimenté sur les animaux pour analyser le mécanisme de la mort arsénobenzénique.

Leurs sujets leur ont donné deux catégories de réactions :

a) Chez ceux qui supportent bien l'injection, l'élimination urinaire de l'arsenic est rapide et intense.

Sa recherche, dans les viscères de l'animal sacrifié trois jours après l'injection montre une absence habituelle d'organotropisme.

b) Lorsque les animaux succombent rapidement à l'intoxication, la sécrétion urinaire est presque tarie, la rétention arsenicale est totale ; on la trouve plus accusée au niveau du foie (hépatotropisme). Le neurotropisme est habituellement nul.

Kohn-Abrest, Sicard et Paraf (1921), se basant sur de nombreuses analyses toxicologiques confirment les faits précédents :

L'élimination du néoarsénobenzène est très rapide après l'injection intra-veineuse, elle est ralentie de moitié lorsque celle-ci est sous-cutanée.

Les organes où l'on retrouve l'arsenic sont, par ordre de teneur croissante : poumon, intestin, rate, foie.

Quant au cerveau, en cas de traitement intraveineux, il n'en contient pas de traces notables, tandis que celles-ci sont décelables après le traitement sous-cutané.

La présence dans l'encéphale de doses d'arsenic atteignant plusieurs milligrammes est l'indice d'une intoxication.

L'élimination par la *mamelle*, fertile en promesses thérapeutiques, est des plus discutées. Au début de la médication arsenicale, plusieurs auteurs avaient prétendu retrouver de l'arsénobenzène dans le lait des nourrices traitées.

Les recherches et les constatations de Taege, de Duhot, de Dobrovist, laissent l'impression que des nourrissons syphilitiques s'améliorent lorsqu'ils tétent leur mère soumise au « 606 ».

Jesioneck, utilisant des chèvres soumises à un traitement intensif décèle l'arsenic du 2^e au 5^e jour après l'injection, et prescrit le « lait au salvarsan » pour les nourrissons spécifiques. Le succès du nouveau produit fut de courte durée. Les chimistes allemands ne retrouvent pas l'arsenic dans le lait, et Ehrlich, pour expliquer les prétendus succès de Jesioneck, pense que des anticorps se sont formés dans l'organisme maternel, passent dans le lait et influencent favorablement la syphilis de l'enfant.

En 1912, le professeur Barthe conteste tous les résultats positifs obtenus sur l'élimination de l'arsenic organique sous la forme même où il a été injecté ; il note en particulier son absence dans le lait des femmes soumises au traitement par l'arsénobenzène. Il montre que les résultats obtenus, même pour rechercher la présence de l'arsenic dans le lait, sont contestables avec les procédés cliniques employés (réactif de Bougault en particulier).

Plus récemment, Webster, reprenant la question, trouve l'élimination arsenicale fort variable après l'injection d'arsénobenzène et déclare qu'il ne trouve pas d'arsenic dans le lait des nourrices en traitement.

Il n'y a donc rien à espérer d'une médication spécifique, par l'intermédiaire d'une nourrice traitée.

Mécanisme d'action des arsénobenzènes

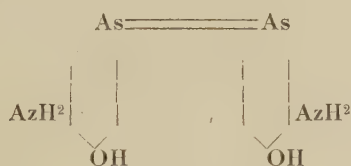
Le métabolisme in vivo, du néoarsénobenzène, son mécanisme intime d'action thérapeutique sont encore actuellement très discutés.

Les notions les plus récentes à leur sujet nous sont fournies par les travaux du Dr Pomaret,

D'après lui, le néoarsénobenzène, qui n'est qu'un « 6o6 » sur lequel on a fixé des chaînes latérales réductrices, ne tire aucun pouvoir thérapeutique de leur présence ; elles n'ont aucune action spécifique, leur rôle se borne à ralentir l'oxydation de la base « 6o6 » et à la solubiliser en liqueur concentrée.

Quels que soient les éléments surajoutés par ces chaînes latérales, quelle que soit la diversité des nouveaux arsénicaux aromatiques, le mécanisme d'action reste unique et celle-ci ne relève que de la base « 606 ».

En examinant sa formule :



Nous voyons qu'elle présente 3 fonctions :

Une fonction arsénoïque (As trivalent)

Une fonction amine : Az H^2

Une fonction phénolique : OH

In vitro, ce corps est inactif sur les spirilles.

Par quel mécanisme peut-il le devenir « in vivo » ?

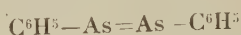
Sa préparation s'étant réalisée par l'action de réducteurs énergiques, sa molécule, une fois constituée, n'offre plus rien à réduire ; par contre, elle est très oxyrable *in vitro* et donne alors des dérivés très toxiques.

Dans l'organisme, la base « 606 » va se trouver influencée :

1° Par des processus d'oxydation portant sur la fonction arséno ;

2^b Par des processus de conjugaison pouvant s'effectuer sur les deux autres fonctions.

Le squelette du « 6o6 » (Benzène-arséno-Benzène de Michaelis) a pour formule :



Il est comparable au Diazo-Benzène :



qui, introduit dans le sang, perd son Az à l'état gazeux. Il ne peut en être de même pour l'arsenic qui, s'il se libérait à l'état libre ou métalloïdique, intoxiquerait d'emblée l'organisme et aurait amené l'abandon des « arsénoïques » dès les premières expériences.

Il y a seulement rupture de la liaison arsenicale qui relie les deux hexagones et l'arsenic reste fixé, accroché au noyau benzénique, par une seule valence, présentant 2 volumes libres pour revenir à l'état trivalent et 4 valences à satisfaire pour se mettre en état d'équilibre chimique (système pentavalent). Cet « As » ne peut subsister dans cet état d'instabilité. Pour arriver à l'état final, deux systèmes s'offrent à lui :

1^o Système trivalent « Arsénoxyde » $\text{R}-\text{As}=\text{O}$
(spirillicide et hypertextique)

2^o Système pentavalent « Arsénique » $\text{R}-\text{As} \begin{array}{l} \nearrow \text{OH} \\ = \text{O} \\ \searrow \text{OH} \end{array}$
(non spirillicide et peu toxique)

La totalité du produit injecté ne peut subir ces processus, une telle destinée aboutirait à l'intoxication aiguë du sujet. En fait, la plus grande partie du médicament est rapidement éliminée sans changement (voir § Elimina-

tion), tandis qu'une très faible quantité reste combinée aux éléments tissulaires sous une forme chimique impossible à déterminer. Mais avant d'arriver à une telle désintégration, l'arsenic a dû passer par les stades *arsénoxyde* et *arsinique*.

Par des raisonnements chimiques et des expériences, Ehrlich a justement montré que l'atoxyl (composé arsinique) agit non par lui-même mais par un de ses dérivés de réduction « le para-amino-arsénoxyde », corps très toxique mais dont une solution au $\frac{1}{3.000.000}$ est trypanocide.

Ce corps, qui est 75 fois plus toxique que l'atoxyl, ne semble devoir tenir son action stérilisante que de sa toxicité.

Pomaret suit, pour le « 606 », les mêmes raisonnements qu'Ehrlich pour l'atoxyl (mais par mécanisme inverse). L'organisme peut oxyder aussi facilement qu'il peut réduire ; les deux processus : oxydation et réduction se balançant in vivo, les corps arséniques oxydables tendront vers le système arsénoxyde par oxydation, de même que le font les composés arséniques par réduction.

Le « 606 » se transforme en un p. oxy m. aminophénylarsénoxyde, très toxique mais spirillicide. Il est 20 fois plus toxique que le « 606 » et bien que son pouvoir antiparasitaire n'ait point été calculé, son architecture moléculaire permet de lui attribuer une activité au moins aussi marquée que celle reconnue au dérivé atoxylique : on admet que la dose stérilisante « in vitro » est de 33 centièmes de milligr. pour 100 kilos de milieu. Ces chiffres nous font comprendre toute la valeur des termes : toxicité élective et parasitotropisme, et jusqu'à plus ample

informé, ils nous permettent de concevoir l'action thérapeutique des arsénicaux organo-aromatiques.

L'extrême activité parasitaire de cet « oxyde-méta-aminophénylarsénoxyde, que nous désignerons désormais par l'expression plus simple d'*Arsénorxyde*, a amené certains auteurs à le rendre responsable des accidents causés par le néoarsénobenzène et à le considérer comme un facteur de toxicité de ce produit ; nous verrons, du reste, la part de plus en plus réduite qui lui est réservée dans la genèse des accidents arsénobenzéniques.

Les considérations théoriques du D^r Pomaret viennent, du reste, d'être entièrement confirmées par les intéressants travaux de Voeghtlin et Smith.

Ces auteurs, reprenant les expériences d'Ehrlich, ont montré que le mode d'action des composés arsénicaux est plus complexe que ne l'avait supposé celui-ci ; se basant aussi sur ce fait que l'atoxyl inactif *in vitro* sur les parasites, devient trypanocide *in vivo*, ils ont cherché à prouver expérimentalement comment les arsénobenzènes pouvaient agir dans l'organisme.

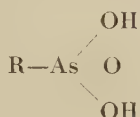
Leurs expériences sont pratiquées chez le rat infecté par *trypanosoma equiperdum* et ils utilisent systématiquement tous les composés arsénicaux.

Ils montrent que les produits du type ou du groupe $R - As = O$ (acide arsénieux, arsénoxyde) agissent sur des trypanosomes *in vivo* (dans le sang du rat) immédiatement après l'injection ; cette action est caractérisée par une diminution immédiate des parasites ; avec la dose curative minima, ceux-ci sont détruits dans la proportion de 90 % en moins de 20 minutes.

Les composés du type $R - As = As - R$ (arsénobenzène

et néoarsénobenzène) ont très peu d'action sur les trypanosomes pendant la première heure ; et même après 2 ou 3 heures après leur administration, le taux de destruction précédent (90 %) n'est jamais atteint.

Les produits arsénicaux pentavalents du groupe



agissent encore plus lentement.

D'autre part, si on administre aux rats des doses toxiques de chacun des produits, on constate que ceux du premier groupe (arsenic trivalent oxydé) provoquent des effets funestes immédiats, tandis que ceux des deux autres groupes ne produisent leurs effets qu'après un délai appréciable.

Les mêmes expérimentateurs montrent, en outre, que si la solution arsénobenzénique est portée à l'étuve à 37° pendant trois heures avant d'être injectée, elle produit des effets immédiats à la fois sur les trypanosomes et sur les rats ; c'est donc que son pouvoir trypanocide et son action toxique ont été accrus par le chauffage.

Après son séjour à l'étuve, l'arsénobenzène se comporte comme s'il s'était transformé complètement ou partiellement en arsénoxyde.

Voeghtlin et Smith concluent que l'arsénobenzène et les composés du même groupe R—As=As—R sont inactifs sous cette forme, mais qu'ils sont oxydés dans l'organisme sous la forme R—As=O ; c'est seulement lorsqu'ils ont subi ce changement qu'ils exercent leur action toxique soit sur les parasites soit sur leur hôte.

TOXICITÉ

Des facteurs de la toxicité des arsénobenzènes

La constatation d'accidents plus ou moins graves (mais quelquefois mortels) après des injections d'arsénobenzène à *doses thérapeutiques* soulève, à l'heure actuelle, l'un des problèmes les plus complexes de la pathologie. De nombreuses hypothèses ont été formulées, diverses solutions ont été proposées, les unes et les autres critiquées, admises ou abandonnées en raison des progrès constants apportés dans l'analyse des phénomènes.

La question reste à l'étude et, en raison de l'obscurité nuageuse qui l'entoure, éprouvons-nous quelque appréhension à en dégager même les notions qui paraissent les mieux acquises et les plus récentes.

Les effets toxiques peuvent être attribués à trois groupes de causes :

- 1° Une toxicité anormale du produit ;
- 2° Des erreurs dans la technique de son administration ;
- 3° Une susceptibilité particulière des malades.

Nous les passerons rapidement en revue pour en préciser ensuite le mécanisme ou la pathogénie.

C'est surtout depuis 1914, avec l'apparition des diverses marques commerciales d'arsénobenzène que l'on décou-

vril des échantillons vraiment toxiques. Leur étude démontra que des produits d'origines différentes, possédant des propriétés physiques et chimiques absolument identiques présentaient néanmoins de grands écarts de toxicité.

Fortuitement, on s'aperçut que les séries toxiques pour l'homme l'étaient généralement aussi pour les animaux de laboratoires ; on en déduisit qu'il était indispensable, avant de permettre l'emploi thérapeutique du produit, de l'essayer au point de vue de sa toxicité soit chez le lapin, le rat ou la souris.

Les effets toxiques peuvent, en outre, résulter d'erreurs de technique : les arsénobenzènes sont des composés très instables et la moindre modification qu'ils subissent peut les rendre toxiques. La fêlure d'une ampoule, le vide incomplet dans son intérieur, la conservation d'un tube débouché, ou d'une solution ancienne permettent l'oxydation de la poudre et la rendent toxique.

Un produit qui noircit, une solution qui se fonce ou qui est louche, doivent être rejetés pour l'emploi. Lorsqu'on utilise le « 606 » d'Ehrlich, la moindre erreur dans sa neutralisation peut entraîner des troubles graves, les solutions acides sont coagulantes d'abord et ensuite quatre fois plus toxiques que les préparations alcalines correctement dosées.

La susceptibilité individuelle joue un rôle particulier dans la genèse des troubles observés ; la spécificité, en entraînant des altérations du foie et du rein, rend l'organisme beaucoup plus sensible aux arsenicaux organiques.

Luithlen a, du reste, fort bien montré que les animaux atteints de néphrite expérimentale succombaient avec une

dose moindre que celle habituellement toxique. Les syphiligraphes ont enregistré enfin des accidents graves et même mortels chez des malades présentant une véritable idiosyncrasie à l'égard du médicament.

Ces faits étant acquis, il est intéressant d'envisager par quel mécanisme le médicament peut devenir toxique.

Nous étudierons l'influence des divers facteurs en suivant l'ordre chronologique des interprétations fournies.

I. TOXICITÉ DUE AU SOLVANT (c'est-à-dire à l'eau distillée).

Pour expliquer, à la suite des injections salvarsaniques, divers phénomènes fâcheux : fièvre, céphalalgie, vomissements, diarrhée, etc., les auteurs allemands ont incriminé les impuretés de l'eau distillée utilisée comme solvant du produit.

Wechselmann, le premier, a attiré l'attention sur la relation de cause à effet entre ces phénomènes et la présence de bactéries dans l'eau distillée. Celle-ci est souvent très riche en germes et même bouillie, elle continue à receler leurs cadavres et leurs produits de sécrétion cellulaire. Ehrlich explique les troubles enregistrés en admettant que, sous l'influence des cadavres de bactéries, les cellules de l'organisme manifestent une exaltation de leur avidité pour l'arsenic ; elles fixent une plus grande quantité du dérivé arsenical ou même le décomposent avec plus d'intensité. Le pouvoir organotrope, étant ainsi exalté, les spirochètes absorbent moins de salvarsan que dans les conditions habituelles et sont ainsi moins fortement atteints par le médicament. Il s'ensuit que cette

réaction exerce une influence défavorable à la fois sur le processus de stérilisation et sur l'organisme. Aussi Ehrlich recommande-t-il de n'utiliser que de l'eau distillée absolument fraîche.

Les arguments des auteurs allemands sont considérés actuellement comme de pures hypothèses et ils ont perdu singulièrement de leur valeur depuis la généralisation des injections concentrées (méthode de Ravaut).

A priori, il est assez curieux et peut-être anormal, de constater que, parmi tous les médicaments injectables, seul l'arsénobenzène ait la propriété de permettre aux produits de sécrétion des bactéries banales de l'eau distillée de manifester leurs propriétés nocives.

Depuis bien longtemps, on prépare des solutions médicamenteuses destinées à être introduites par voie veineuse avec de l'eau distillée ancienne sans jamais observer de troubles ou de phénomènes secondaires analogues à ceux qui ont été décrits à la suite de l'administration d'arsénobenzène.

Ces derniers paraissent être des accidents essentiels, imputables, soit au médicament lui-même, soit aussi à une sensibilité particulière des sujets.

II. TOXICITÉ RELEVANT DES PHÉNOMÈNES D'OXYDATION.

Ehrlich a été le premier à montrer que l'arsénobenzène en solution pouvait subir, au contact de l'air, une autoxydation susceptible d'entraîner la formation de dérivés oxygénés de l'arsenic d'un pouvoir fort toxique ; d'après lui, ces dérivés d'oxydation seraient en effet dix fois plus

toxiques que le « 606 ». C'est, du reste, pour parer à ces inconvénients qu'il continua ses travaux dans le but de trouver un corps réducteur, qui, additionné au « 606 », empêcherait cette oxydation et qu'il arriva à la création soude.

Plus récemment, l'école américaine, sous la direction de Hunt, a repris l'étude de ces phénomènes d'oxydation et est arrivée aux conclusions suivantes :

Hunt (1921) distingue trois sortes de causes de toxicité des solutions arsénobenzéniques :

1^o Toxicité due à la présence d'arsénoxyde.

La nocivité de ce corps reste vivement discutée.

Admise par Ehrlich comme explication suffisante des accidents constatés, de nombreux chercheurs la mettent en doute en se basant sur le manque de parallélisme qui existe entre le taux de cet oxyde dans de multiples échantillons et leur toxicité.

Expérimentalement, Hunt constate que des solutions arsénobenzéniques exposées plusieurs heures à l'air ou agitées vigoureusement lors de leur préparation, voient leur toxicité s'affirmer. Il admet qu'il se forme un « arsénoxyde » ou au moins une substance partiellement oxydée et en même temps très aisément réductible.

Ces solutions aérées et rendues toxiques, donnent, chez le rat, des symptômes spéciaux et caractéristiques : agitation, convulsions, rigidité des pattes, fouaillements de la queue, respiration irrégulière avec de longues pauses, exophtalmie, salivation. Ils sont précoces et apparaissent avant que l'injection soit terminée,

On les déclanche à coup sûr dès que le taux d'arsénoxyde atteint 7 à 10 milligr. par kilogr. de poids vif.

Une réaction confirmative de sa présence est fournie par le traitement de la solution arsénobenzénique par l'hydrosulfite de soude qui détermine une diminution immédiate de la toxicité.

De même, si l'on chauffe à 56° en présence d'un courant d'air une solution oxydée, la toxicité diminue par formation d'un dérivé plus oxydé et moins toxique.

En fait, Hunt n'a pas rencontré de préparations commerciales de néoarsénobenzène dont la toxicité ait pu être attribuée à l'arsénoxyde, mais celui-ci risque de se former très aisément lors de leur emploi.

2° Toxicité due à un état physique spécial de la solution arsénobenzénique.

Certains faits indiquent que l'état physique de la solution peut-être un facteur de toxicité. Des échantillons de néoarsénobenzène se montrent toxiques lorsque la solution est préparée à la température de la chambre ; leur toxicité s'atténue et disparaît même par un chauffage à 40° ou 60°. Des préparations, qui avant chauffage, tuent le rat à la dose 0 gr. 06 par kilogr. sont tolérées après chauffage à la dose de quinze centigr. L'injection de ces solutions se traduit par des symptômes qui rappellent ceux de l'anaphylaxie, mais Hunt hésite à en donner une explication même hypothétique.

3° Toxicité due à d'autres corps que l'arsénoxyde.

On rencontre parfois des échantillons dont la toxicité relève de facteurs autres que les précédents : celle-ci en

effet n'est diminuée ni par l'hydrosulfite de soude ni par le chauffage. Il est probable que les produits suspects renferment des composés arsenicaux inorganiques non encore décelés.

Le D^r Pomaret ne nie pas la présence d'arsénoxyde dans les produits commerciaux, car lors de la fabrication des arsénobenzènes, le chimiste éprouve les plus grandes difficultés à se débarrasser de ce produit ; néanmoins, il s'y trouve toujours en très faible quantité.

On ne saurait non plus le rendre responsable des accidents arsénobenzéniques, et en particulier des crises nitritoïdes, car ses effets physiologiques et même toxiques sont tout à fait différents de ceux qui caractérisent les crises.

D'après Pomaret, l'« Arsénoxyde » est mortel chez le chien à la dose de 1 à 1 centigr. 5 par kilo. Injecté dans ces proportions sur l'animal anesthésié, il provoque une agitation extrême avec grandes respirations, des vomissements bilieux et surtout une hypertension considérable ; de 14 cm. de mercure, la pression monte à 28 et 29 cm. avec ralentissement du cœur et augmentation de l'amplitude des contractions cardiaques ; dans son aspect graphique, l'hypertension ressemble étrangement à celle de l'adrénaline. Or, la « crise nitritoïde » est surtout caractérisée par de l'hypotension et elle ne saurait relever de l'action de l'arsénoxyde. Au taux minime, où il est rencontré dans l'arsénobenzène, ce corps est incapable de causer des accidents semblables, et il est plus logique, avec Pomaret, d'envisager les accidents immédiats comme intimement liés à la phénolicité des arsénobenzènes,

III. RÔLE DE LA FONCTION « PHÉNOL » DES ARSÉNOBENZÈNES DANS LEUR TOXICITÉ.

La présence d'un oxhydrile phénolique (OH) dans la molécule arsénobenzénique a, au point de vue biochimique, un rôle considérable, lorsque celle-ci est introduite dans l'organisme par voie intra-veineuse.

La fonction phénolique continue à jouir de la propriété qu'ont les phénols en général : celle de précipiter les albumines de leur solution (propriété utilisée dans divers réactifs : (Méhu-Esbach).

Nous avons déjà vu que le « 606 » (dichlorhydrate de dioxy-diamino-arsénobenzène donne, avec l'eau, des solutions biacides qui se montrent coagulantes « in vitro » et « in vivo » et sont de ce fait inutilisables.

Dans le sang, cette solution acide se comporte comme un réactif précipitant des albumines et aboutit à la formation d'un complexe colloïdal « Proteino-arséno-phénolique » auquel Fleig attribuait avec raison « une nocuité d'ordre mécanique ». Dans tous les cas, il se fait une perturbation d'ordre physico-chimique, et elle détermine une colloïdoclasie.

L'ordre de grandeur des particules colloïdalisées sera réglé par plusieurs facteurs : concentration de la solution injectée, vitesse de l'injection, acidité de la solution, viscosité sanguine. La solution sera d'autant plus coagulante qu'elle sera plus concentrée, plus acide et plus rapidement injectée.

La solution hyperalcaline de « 606 », employée primi-

tivement en clinique, n'a pas une action aussi immédiate sur les éléments protéiniques du sang que la solution acide ; sa phénolicité est bloquée en partie et inhibée par l'alcali ; elle ne peut s'exercer sur les albumines que secondairement, lorsque les dérivés monosodiques (O Na) et l'alcali libres ont été saturés par l'acidité sanguine, après brassage et dilution dans le milieu intérieur ; dans ces conditions, il se produit une colloïdisation du complexe proteino-arséno-phénolique qui ne ressemble en rien aux coagula, aux parties floculées que peut provoquer l'injection acide.

La phénolicité du néoarsénobenzène, comparée à celle de la liqueur précédente est considérablement atténuée. L'acidité phénolique se trouve inhibée en milieu neutre ou alcalin par la chaîne latérale « Formaldéhyde sulfoxy-late » ; elle n'est pas coagulante ; mais elle peut retrouver ses propriétés colloïdalisantes pour peu que soit acide le milieu dans lequel elle se trouvera en présence d'albumines.

De par son acidité, le sang réalise ces conditions et l'injection de néoarsénobenzène aboutit comme celle de la liqueur alcalinisée à la formation du complexe.

Le rôle de l'acidité sur sa formation peut être mis en évidence « in vitro ».

On répartit dans une série de tubes à hémolyse 1 ou 2 cmc. de divers sérums frais parfaitement limpides ; avec une pipette, très effilée, on dépose avec précaution 1 cmc. environ d'une solution aqueuse neutre de néoarsénobenzène à 1 %, de telle sorte que les deux liquides ne se mélangent pas, on observe, au bout de quelques minutes,

la formation d'un disque opaque d'intensité variable avec chaque sérum ; par agitation des tubes, tout disparaît.

Si on répète la même expérience avec les mêmes sérums chauffés à 56° au bain-marie comme pour l'inactivation, on n'observe rien la plupart du temps ; il n'y a plus de zone opaque à la limite de séparation des liquides, ou si elle existe, aussi bien que dans les précédents, on ajoute au sérum, avec une pipette très effilée, pour ne point mélanger les liquides, une trace de CO^2 dissous, on observe cette fois non un trouble mais une « *précipitation immédiate* » qui gagne le fond du tube.

L'alcalinité acquise par les sérums, à la suite du chauffage, inhibitrice de la précipitation, et la réactivation du pouvoir précipitant par addition de traces d'acide carbonique dissous établit nettement le rôle du facteur « acidité sanguine » en relation directe avec l'acidité carbonique.

De même, lorsqu'à du sérum frais on ajoute une solution de néoarsénobenzène, il se forme un trouble qui, après un repos de $2\frac{1}{4}$ heures, se sédimente et permet de décanter le mélange ; ce sérum décanté se troublera à nouveau par l'addition d'une trace de CO^2 (quelques gouttes d'eau de Seltz).

Ces faits permettent de comprendre ce qui se passe « in vivo ». Lorsque, lors de l'injection intra-veineuse, la solution de néoarsénobenzène se trouvera en conflit avec une acidité sanguine plus marquée que celle des sérums « in vitro », et, en raison de sa plus grande concentration, il se formera un complexe colloïdal d'un ordre de grandeur différente. On devine que sous l'influence du facteur « acidité humorale » variable d'un individu à l'autre et

chez le même sujet pour des causes physiologiques ou pathologiques (fatigue, régime, jeûné, acidose, états fébriles, idiosyncrasie, etc.) la perturbation colloïdale des albumines du sang puisse varier proportionnellement à l'acidité de ce milieu et à la concentration de la solution injectée et finalement se traduire, non par un « complexe colloïdal d'adsorption » diffusible sans incident clinique, mais une précipitation du type « *suspensöide* » susceptible de s'emboliser dans les réseaux capillaires. Ceci nous amène à adopter une explication mécanique des accidents immédiats de la thérapeutique arsénobenzénique.

IV. RÔLE DE LA FORMATION AMINE OU DES CHAINES LATÉRALES

L'influence de la fonction « *amine* » ou de la chaîne latérale sur la toxicité est loin d'être démontrée ; on l'a cependant accusée d'être la cause de certains accidents nerveux (neurotropisme).

Mouneyrat considère que « grâce à son caractère toxique, l'arsénobenzène ne demande qu'à se fixer sur les tissus dont les cellules ont les éléments acides nécessaires pour saturer les deux fonctions basiques aminogènes. Or, parmi ces tissus, ce sont précisément les tissus nerveux riches en composés nucléiniques qui sont les plus aptes à saturer ces fonctions. L'arsénobenzène, grâce à ses deux groupements basiques NH^2 , est, pour ainsi dire, harponné par la cellule nerveuse ».

Cette explication n'est, du reste, plus admise actuellement, car les recherches toxicologiques de Jeanselme, Sicard et Kohn Abrest ont montré qu'il n'y avait, de la

part du médicament aucune électivité nerveuse, bien au contraire ; et que si le neurotropisme existait, les résultats thérapeutiques, dans les neuro-syphilis, devraient être bien supérieurs à ceux qui sont enregistrés en clinique.

D'après Grabfield, la situation du groupe aminogène sur la molécule arsénobenzène pourrait avoir une action hémolytique, et celle-ci aurait été observée avec des échantillons toxiques dont la préparation laissait à désirer. Jusqu'ici les preuves évidentes font défaut, car on a constaté des ictères avec des échantillons non suspects de toxicité.

V. RÔLE DU POUVOIR AGGLUTINANT.

Alors que Joseph, Fleig et Pomaret admettent que les troubles précoces sont la conséquence du transport des précipités colloïdaux dans les capillaires sanguins, Oliver et Yamada ont cru pouvoir incriminer le pouvoir agglutinant de la solution arsénobenzénique qu'ils ont démontré « *in vitro* ». Deux faits s'opposent à priori à leur interprétation : la contradiction bien connue et fréquente qui existe entre des réactions de laboratoires et leur répétition *in vivo* et le pouvoir empêchant que possède *in vitro* le sérum sanguin à l'égard de l'agglutination par l'arsénobenzène.

Les deux savants américains, dans plusieurs séries d'expériences, ont recherché, par l'examen histologique, les lésions dominantes que crée, chez le lapin l'injection d'une dose mortelle du produit, puis de fortes doses non toxiques, et enfin de doses moyennes ou faibles mais assez fréquemment renouvelées.

L'injection d'une dose mortelle amène aussitôt des troubles dyspnéiques, des convulsions généralisées, et la mort rapide en quelques secondes par arrêt brusque de la respiration. La scène clinique est comparable à celle que l'on obtient par l'injection intra-veineuse d'huile ou d'un corps gras. Les lésions sont celles de la mort par embolies multiples.

Dans les poumons et les capillaires périphériques, on rencontre des grappes, des amas d'hématies agglutinées.

Lorsque l'animal meurt seulement au bout de quelques heures, les lésions sont encore plus nettes ; les embolies d'hématies sont innombrables et se rencontrent sous forme de paquets dans tous les viscères et particulièrement dans la rate. Cet organe montre de la turgescence, du ramollissement dus à l'encombrement de ses sinus veineux par les cellules rouges.

Le sang, puisé dans la veine cave inférieure est incoagulé et tient en suspension des agglomérats d'hématies. Chaque amas a l'aspect d'une grappe de cellules circuses, collées et déformées comme si elles avaient été légèrement chauffées.

Il ne peut s'agir d'une conséquence de la coagulation, car le sang conservé, sans citrate de soude, reste liquide pendant quelques jours. Il est incoagulable mais très agglutinant.

Afin d'éliminer l'action toxique proprement dite du médicament, Oliver et Yamada injectent à des lapins des hématies précédemment agglutinées in vitro par de l'arsénobenzène et en contenant par conséquent de très faibles quantités. Les animaux succombent comme s'ils avaient reçu une dose mortelle, présentant des embolies

pulmonaires multiples. On ne trouve rien ailleurs, le parenchyme alvéolaire formant barrage, et le sang se coagule normalement. Ces lésions expliquent l'augmentation de pression observée par Jackson et Smith dans l'artère pulmonaire au cours de leurs recherches.

Avec des injections à doses moyennes, ou faibles mais répétées, on note encore des phénomènes d'agglutination et quelques embolies, mais celles-ci n'entraînent pas de troubles nets immédiats ; par contre on enregistre à longue échéance des lésions dégénératives cellulaires du rein (tubes contournés) et du foie : tuméfaction trouble, nécrose de coagulation.

Les auteurs américains donnent comme conclusion de leurs travaux que les accidents d'origine arsénobenzénique sont de deux ordres : les uns, immédiats, relèvent d'un facteur *physique* (agglutination et embolie des hématies), les autres tardifs, consistent en des dégénérescences parenchymateuses liées à la toxicité *chimique* du produit.

De la toxicité par simple contact.

Du choc arsénobenzénique

Dans ses recherches et dans sa thèse, Kopaczewski a envisagé d'une façon très générale le mécanisme du choc anaphylactique et de ceux provoqués par l'injection première et intra-veineuse des substances médicamenteuses diverses : colloïdies, *arsénobenzènes*, etc.

Il met en évidence ce fait indiscutable que l'introduction dans la circulation de n'importe quelle substance étrangère à ce milieu provoque un choc qui se traduit

toujours par une symptomatologie essentiellement identique et par des lésions anatomo-pathologiques analogues; la différence ou la prédominance des symptômes doit être considérée comme l'apanage exclusif des différences individuelles des organismes vivants.

A l'encontre de ce qui se passe dans l'« anaphylaxie » (phénomène qui nécessite pour sa production une période d'incubation), le sérum peut être rendu toxique immédiatement.

Mélangé avec une substance colloïdale (gélose) agité et centrifugé aussitôt après, le sérum peut provoquer la mort rapide de l'animal. La toxicité s'installe à n'importe quelle température, même 0° centigrade et ne disparaît pas par dialyse.

Fait intéressant : le sérum rendu toxique par contact avec des gels ou des suspensions colloïdales, subit de ce fait une agglomération micellaire qui se traduit par un rassemblement des micelles séparées et animées d'un mouvement vif, en amas inertes.

Ces agglomérations micellaires sont toutes différentes des amas de structure granuleuse du sérum chauffé à 56° centigrade ou des traînées nébuleuses à structure des filaments du sérum agité. On ne les observe que dans les sérums rendus oxiques ; elles manquent chaque fois, quand le sérum, malgré le contact avec des substances appropriées, n'a pas provoqué des accidents notables.

En outre, le sérum normal subit des changements physiques après contact avec des colloïdes :

La tension superficielle du sérum rendu toxique est plus forte que la normale, tandis qu'elle est abaissée dans le sérum du sujet qui a succombé au choc toxique.

Enfin la charge électrique de cette portion des colloïdes du sang, qu'on désigne sous le nom de « globulines » est intervertie dans le sérum rendu toxique : les globulines deviennent électro-positives.

On peut du reste supprimer le choc toxique par le jeu des facteurs antifloculants, la diminution préalable de la tension superficielle ou l'augmentation de la viscosité sanguine (ces derniers facteurs étant des facteurs stabilisants de toutes les solutions colloïdales).

A l'appui de cette floculation micellaire il faut invoquer les expériences de Schmidt confirmées par Friedberger sur la filtration des sérums rendus toxiques : une simple filtration sur bougie Berkefeld rend le sérum toxique absolument inoffensif. Il est probable que l'agglomération des micelles étant arrêtée par le filtre, ne peut plus constituer des noyaux de floculation, lors d'une injection *in vivo*.

Il paraît donc logique d'après Kopaczewski, de ne point invoquer la formation des substances nouvelles et la disparition par adsorption des substances préexistantes, pour expliquer l'apparition des propriétés toxiques ; lorsqu'on met en contact deux substances colloïdales dans un milieu salin approprié.

La réaction qui s'effectue n'est pas d'origine chimique, elle ne fait qu'obéir aux lois physiques qui concernent l'état colloïdal.

« Le choc arsénobenzénique, qui résulte de l'introduction du médicament (substance colloïdale déterminée) dans le sérum d'un sujet normal, est la conséquence d'une rupture d'équilibre colloïdal, laquelle se traduit par une floculation micellaire ; cette floculation commencée

in vitro se poursuit *in vivo* et par l'obstruction du réseau capillaire provoque l'asphyxie foudroyante avec son cortège habituel de symptômes. »

Il s'agit donc pour conclure d'un phénomène physique et purement *humoral*. Cette conclusion est aussi celle de M. Lumière dans ses travaux sur le mécanisme des phénomènes de choc.

DEUXIÈME PARTIE

APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES DES ARSÉNOBENZÈNES

Nous envisagerons brièvement leur utilisation en médecine humaine pour examiner plus longuement leur emploi en pathologie comparée et en particulier chez les animaux domestiques.

I. — APPLICATIONS EN MÉDECINE HUMAINE

Les indications des arsénobenzènes s'étendent d'abord et surtout à la *syphilis*, puis ensuite à un assez grand nombre de maladies.

En l'état actuel de nos connaissances, il est admis que tous les syphilitiques et toutes les formes de la syphilis sont justiciables de leur emploi.

Si la médication mercurielle conserve et sa valeur et ses partisans, on ne peut nier que l'arsénothérapie s'est imposée par ses résultats. Indiquée à toutes les périodes de la maladie, son action paraît plus considérable, plus immédiate que celle du mercure, surtout si l'on en juge par la rapidité de disparition des lésions cutanées et la suppression précoce de tout accident contagieux. Son efficacité sur les lésions réfractaires au mercure, son

influence sur la séro-réaction et sur les formes de syphilis nerveuses rebelles lui ont rallié la majorité des suffrages des syphiligraphes.

Nous ne voulons ni préciser les indications ni établir les contre-indications du médicament. Celles-ci sont bien connues depuis les travaux de Jeanselme, Milian, Nicolas, Lacapère, Emery, Ravaut, etc... et elles sont exposées lumineusement dans les ouvrages classiques.

L'action antispirillaire du néoarsénobenzène a tout naturellement conduit les médecins à l'utiliser dans des affections voisines de la syphilis.

C'est ainsi que le *Pian* ou la *Framboesia* (sorte de syphilis atténuée rencontrée seulement dans les pays tropicaux) guérit facilement et définitivement par une ou deux injections d'arsénobenzène.

La *Fièvre récurrente* ou *Typhus récurrent* (septicémie à spirilles d'Obermeyer) voit par le même traitement sa durée sensiblement abrégée et la mortalité qu'elle entraîne passer de 4 % à 1 %.

Le *Paludisme* fréquemment associé à la syphilis trouve dans la médication arsénobenzénique un puissant adjuvant à la quinine. Certaines formes rebelles à ce dernier médicament s'éteignent par l'emploi de l'arsénical benzénique.

La *Fièvre Jaune*, le *Sodoku* (Rat-bite-fever) ou septicémie par morsure de rat ont trouvé en lui un véritable médicament spécifique.

La *maladie du Sommeil* (*Trypanosoma Gambiense*) rétrocede et guérit par l'administration de néoarsénobenzène, si celle-ci est faite hâtivement et surtout avant l'envahissement parasitaire de l'axe médullo-cérébral.

Les indications du néoarsénobenzène se sont ensuite étendues à diverses affections parasitaires, pures ou associées à des infections microbiennes.

La *Dysenterie amibienne* (Ravaut), les entérites chroniques relevant des *Lamblia*, les *spirilloses intestinales* bénéficient de l'ingestion de comprimés de « 914 ».

Les *leishmanioses cutanées* (Bouton d'Orient, Kala-Azar) la *filariose de Guinée* sont traitées efficacement par voie intra-veineuse.

L'*angine fuso-spirillaire* de Vincent trouve en lui un véritable spécifique, soit qu'on l'utilise en nature sous forme de topique pulvérulent, ou en solution glycinée à la façon d'un collutoire.

Enfin certaines autres affections générales de nature mal déterminées ont également bénéficié de son intervention.

Brühl, Giraud, ont signalé des résultats vraiment frappants dans des cas particulièrement graves de grippe, lors de l'épidémie de 1918, en l'employant en ingestion et par voie veineuse.

Son pouvoir anti-infectieux ne serait donc pas négligeable ; il est juste d'ajouter que les expectorations des grippés, en dehors de leur flore microbienne bien connue, contiennent une très notable quantité de spirochètes et que leur constatation peut expliquer les résultats heureux enregistrés.

C'est probablement par le même mécanisme que divers cas de gangrène pulmonaire et de bronchite purulente ont été traités avec un succès inespéré.

Signalons pour terminer les améliorations sérieuses obtenues dans certains cas d'anémie pernicieuse et les

guérisons enregistrées dans quelques affections cutanées :
eczéma, lupus vulgaire, lichen plan, pemphigus.

II. — APPLICATIONS EN MÉDECINE VÉTÉRINAIRE

Dans le but d'être suivi plus aisément, nous adopterons le plan suivant :

L'emploi du néoarsénobenzène sera envisagé et précisé pour chaque espèce animale (Solipèdes, Bovidés, carnivores, etc.) en fixant pour chacune d'elles les maladies ou affections qui en sont justiciables, les indications, accidents ou contre-indications et la posologie.

a) Emploi chez les solipèdes

1° *Trypanosomiasés*. — En dépouillant la littérature vétérinaire parue depuis une dizaine d'années, nous avons été quelque peu surpris du très petit nombre de publications relatives à leur traitement par les arsénobenzènes. Cette anomalie est d'autant plus curieuse que leurs propriétés trypanocides ont d'abord été mises en évidence par l'expérimentation sur les petits animaux de laboratoire infectés de trypanosomes d'origine animale et que ces maladies sont multiples, et toujours mortelles pour l'espèce envisagée.

Alors que l'homme n'héberge qu'un seul flagellé patho-

gène, Tryp. Gambiense qui détermine chez lui la « maladie du sommeil », nos animaux domestiques paient un très lourd tribut à ces parasites.

Le tableau ci-dessous indique les trypanosomiasés les mieux connues, avec leur agent spécifique, l'hôte qui l'héberge et la région où elles sévissent.

TRYPANOSOMIASÉS	ESPÈCES AFFECTÉES	AGENT PATHOGÈNE	AIRE GÉOGRAPHIQUE
Surra	Toutes les espèces : Solipèdes, ruminants, carnivores.	Tryp. Evansi.	Indes, Tonkin, Annam.
Nagana		Tryp. Brucei.	Afrique centrale.
Dourine	Equidés.	Tr. équiperdum.	Algérie, Maroc, Espagne
Mal de Caderas.	Equidés.	Tr. équinum.	Amérique du Sud : Brésil, Bolivie, etc.
Mbori	Chevaux et chameaux.	Tr. Evansi.	Sénégal.
Le Dehab		Tr. Congolense.	Soudan.
Souma	Equidés, bovidés.	Tr. Cazalboui.	d°
Baleri	Equidés.	Tr. Pécaudi.	d°

Elles sont transmises par des insectes ailés infectés : mouches piquantes ; tsé-tsé, glossines, taons, stomoxes, etc. Seule, la dourine résulte d'une contamination génitale au moment de la copulation ; d'où sa synonymie « mal du coït ».

Elles se traduisent par des troubles assez univoques ; fièvre élevée, rémittente, pétéchies, muqueuses anémiques ou ictériques, œdèmes cutanés ou génitaux, lésions des muqueuses et des milieux oculaires, asthénie progressive, amaigrissement, troubles parétiques de l'arrière-main et mort plus ou moins rapide mais fatale.

Depuis les travaux de Laveran, Mesnil, Thomas, les arsenicaux sont considérés comme des spécifiques contre les trypanosomes, avec cette réserve qu'il existe quelques races de flagellés naturellement résistantes à l'arsenic. Cette constatation constitue un gros obstacle à l'établissement d'une médication uniforme et il est impossible d'établir une formule universelle pour le traitement des trypanosomes naturelles des animaux.

D'autre part, certaines variétés de flagellés sont plus sensibles à certains médicaments ou au contraire, s'adaptent, se mithridatisent sous l'action d'autres produits ; on a créé des races arsénorésistantes au laboratoire et la clinique thérapeutique doit compter avec ce curieux phénomène.

Il est si évident que pour la plupart des cas, on est dans la nécessité d'instituer des médications combinées ou alternatives à base d'atoxyl, de trisulfure d'arsenic (orpiment) et d'émétique.

L'atoxyl s'administre par voie sous-cutanée à la dose de 1 à 3 et même 5 grammes et fait généralement dispa-

raître les parasites de la circulation périphérique après une ou deux injections, mais il n'évite pas les rechutes. Aussi, comme l'a montré notre confrère militaire Teppaz, employé seul, il est *insuffisant*. Il est nécessaire d'y adjoindre l'orpiment ou l'émétique, ces corps étant administrés le premier en électuaire (15 à 20 gr.), le second par voie veineuse (1 gr. à 1 gr. 20).

Malgré son activité indiscutable, l'atoxyl présente en outre d'autres inconvénients qui ont été mis en relief par Holmes. Ce vétérinaire anglais, ayant à lutter aux Indes contre le « Surra » c'est-à-dire contre la trypanosomose la plus meurtrière et la plus résistante, a observé que le pouvoir stérilisant de l'atoxyl ne s'exerce qu'avec des doses élevées et voisines de la dose toxique ; que les animaux atoxylés par une ou deux injections en supportent mal une troisième, et que le néoarsénobenzène est beaucoup mieux toléré. Ces constatations thérapeutiques concordent du reste avec les chiffres fournis par Voegtlin et Smith et exprimés dans le tableau de la page 41.

Holmes a montré aussi qu'une seule injection de néoarsénobenzène suffisait à la guérison d'un lapin surré, et qu'on pouvait stériliser complètement le chien avec le même produit, alors que cet animal succombe lorsqu'il est traité avec l'atoxyl et l'orpiment ; ces corps se montrent aussi toxiques pour l'organisme que pour les parasites.

Au Maroc, Velu a constaté que les chevaux trypanosomiés traités tardivement par l'atoxyl succombaient plus vite que les témoins ; alors que des malades au même degré d'épuisement soumis à l'arsénobenzène n'étaient

nullement troublés et bénéficiaient même d'une survie de quelques semaines.

Au Tonkin, Bergeon, a récemment utilisé le néoarsénobenzène sans médication adjuvante au début avec des résultats entièrement encourageants et confirmés par des inoculations expérimentales négatives.

Au reste, voici ses observations résumées :

Cheval n° 1 : Race annamite, présente de la pâleur des muqueuses, de l'œdème du fourreau, temp. 38°8. Le sang examiné au microscope ne montre pas de parasites, mais des souris inoculées succombent en 5 jours avec des trypanosomes dans le sang et une hypertrophie sphénique considérable.

Cheval n° 2 : Anémique et parésié des membres postérieurs ; a dans son sang quelques trypanosomes.

Les souris inoculées succombent dans les délais classiques.

Ces deux chevaux reçoivent chacun, le :

1 ^{er} juin	une dose de 0 gr. 90	dans la jugulaire.
3	—	une dose de 1 gr. —
6	—	une dose de 1 gr. 20 —
10	—	une dose de 1 gr. 50 —
15	—	une dose de 2 gr. —
20	—	une dose de 2 gr. 50 —
25	—	une dose de 2 gr. 50 —
30	—	une dose de 3 gr. —

Les injections sont bien supportées et les sujets isolés et mis à l'abri des piqûres de diptères s'améliorent sensiblement ; le sang examiné paraît indemne.

Des souris inoculées à des dates espacées ne manifestent aucun symptôme morbide.

En septembre, le traitement est complété par l'administration *per os* d'acide arsénieux (15 jours par mois pendant trois mois). Toute médication est ensuite suspendue. Les deux chevaux n'ont présenté par la suite

aucun trouble suspect et Bergeon les considère comme radicalement guéris, les examens de sang, les inoculations de contrôle sur la souris, le cobaye et le chien étant restés négatifs.

Sur trois autres sujets, plus gravement atteints, le même auteur obtient des résultats moins probants. L'un d'eux fait des récidives ; le second est sacrifié prématurément pour des raisons économiques ; le troisième guérit ; il faut reconnaître que dans ce dernier lot les doses injectées (1 gr. à 2 grammes) ont peut-être été un peu faibles eu égard à l'infestation massive et il nous paraît vraisemblable qu'une injection de 3 grammes répétée tous les 5 ou 6 jours ou au moment des poussées fébriles se serait montrée plus active.

Nous n'avons aucune expérience personnelle sur les Trypanosomes, mais nous pensons que le néoarsénobenzène (Rhodarsan) mérite d'être largement utilisé, son action pouvant être secondée par l'administration d'émétique, d'orpiment et même d'acide picrique (Curasson).

Alors que l'atoxyl employé à doses répétées et nécessairement élevées peut occasionner des troubles nerveux, de la diarrhée, des lésions oculaires et même amener la mort, la large utilisation que nous avons faite du néoarsénobenzène dans la lymphangite cryptococcique nous permet de nous porter garant de sa quasi innocuité chez le cheval.

Ses effets seront d'autant plus favorables que le traitement sera appliqué plus hâtivement ; tous les auteurs sont unanimes à reconnaître ou à déclarer que la plupart des sujets qu'ils ont été appelés à traiter leur étaient présentés dans un état physique lamentable.

En présence de tels malades, le sel arsenical doit être utilisé à faibles doses répétées pour favoriser la résistance organique contre le parasite causal.

Lymphangite cryptococcique. — Cette affection, qui, avant 1914, avait pour berceau le littoral méditerranéen et les pays de l'Afrique du Nord, fut importée pendant la guerre par les troupes indigènes et sévit avec une intensité toute particulière sur notre cavalerie.

Spéciale au cheval, au mulet et à l'âne, elle se caractérise par l'apparition de cordons lymphatiques nodulaires suppurés, de plaies tenaces rebelles à la cicatrisation et de lésions des muqueuses, qui au niveau de la pituitaire, donnent l'illusion du chancre morveux.

Elle est due à un parasite très spécial, depuis longtemps découvert par Rivolta et désigné sous le nom de *cryptococcoque*.

Il se présente sous la forme d'un gros microcoque arrondi ou ovalaire, de 2 à 5 μ de diamètre pourvu d'une membrane d'enveloppe très épaisse, réfringente et à double contour.

Ces éléments se rencontrent libres dans le pus ou inclus dans les leucocytes poly ou mononucléaires. Se basant sur cette dernière particularité, Ducloux, Thiroux et Teppaz l'ont considéré comme un protozoaire, parasite des globules blancs, désigné sous le nom de « *Leucocytozoon piroplasmoides* » et classé dans le groupe des *Leishmania*.

Les études plus récentes de Bridré et Nègre ont montré qu'au point de vue biologique, le *cryptococcoque* devait être rangé dans le groupe des levures.

Sa coloration et ses cultures sont difficiles ; il se reproduit par bourgeonnement et les inoculations expérimentales ont complètement échoué.

L'infestation se fait par contact direct ou indirect, à la faveur d'une érosion cutanée, d'une plaie, d'une crevasse. Les instruments de pansage, les litières, les tondeuses, les harnais sont les agents courants de la transmission. Bien que le rôle des mouches ait été mis en doute, nous le considérons comme vraisemblable, possible et non négligeable.

Le parasite pénètre dans la plaie, empêche sa cicatrisation et y séjourne d'une façon latente ou insidieuse avant que le système lymphatique ne soit envahi.

L'incubation est généralement longue : sa durée oscille entre un et quatre mois.

Les troncs lymphatiques s'enflamment, s'engorgent, prennent l'aspect de gros cordons douloureux présentant sur leur trajet des nodules disposés « en chapelet » qui s'abcèdent, s'ulcèrent, en donnant des plaies bourgeonnantes, circulaires, à bords renversés généralement typiques et bien connues de tous les praticiens sous le nom d'ulcères « en cul de poule ».

Les ganglions se prennent à leur tour et forment de grosses adénopathies qui forment barrage et au centre desquelles il est de règle de rencontrer un noyau purulent.

L'affection est apyrétique quelle que soit l'acuité ou l'étendue des lésions et demande des mois pour amener la mort par cachexie ou par infections secondaires. Des confrères militaires se basant sur des faits recueillis aux colonies admettent la guérison spontanée ; les centaines

d'observations que nous avons collationnées après la guerre nous permettent d'affirmer que chez les chevaux de la métropole, la guérison spontanée fut l'exception, même pour des lésions apparemment bénignes, et que tous les animaux, abandonnés à eux-mêmes ou sacrifiés par raison économique, devenaient ou étaient porteurs de lésions qui tôt ou tard devaient amener leur déchéance organique.

Cette remarque, faite au passage, a son intérêt, car elle nous permet d'attribuer indubitablement les guérisons enregistrées aux diverses méthodes mises en œuvre.

Celles-ci furent du reste fort nombreuses et nous nous dispenserons de les exposer en détails.

Nous les ramènerons à trois types principaux, tout en reconnaissant à l'avance l'arbitraire de notre classification :

a) Méthodes chirurgicales : Extirpation des lésions (bistouri, cautère cutellaire). Ponction des abcès, révulsion énergétique. Cautérisations périphériques.

b) Méthodes biologiques : Sérums de convalescents. Pyothérapie : Auto-vaccins. Hétéro-vaccins. (Latour, Velu, Belin.)

c) Méthodes médicales : Administration d'iode de potassium (per os et in veine).

Utilisation des arsenicaux organiques (galyl, arséro-phénylglycine et rhodarsan.

Toutes ont donné des résultats avec des pourcentages de guérison fort variables. Chacune d'elles a naturelle-

ment rallié des partisans aussi acharnés que distingués, et nous ne nous défendons pas nous-même d'avoir, au début de la campagne, partagé momentanément l'enthousiasme communicatif d'aimables confrères promoteurs d'une méthode réputée *radicale*.

Les hasards de la guerre nous ont placé pendant trois années dans des hôpitaux vétérinaires spécialement affectés aux chevaux lymphangiteux. Nous avons utilisé à peu près toutes les méthodes en suivant scrupuleusement les règles qui doivent présider à leur application, traiter plusieurs milliers d'animaux et recueilli quelques centaines d'observations ayant trait à la vaccinothérapie et surtout à l'arsénothérapie. Dans une communication faite à la Société centrale de Médecine Vétérinaire et publiée dans son Bulletin de mai 1916, nous indiquions les résultats très encourageants obtenus avec certains arsenicaux et l'entreprise d'une plus vaste expérience.

Celle-ci s'est achevée en 1919 et toutes nos observations personnelles sont restées inédites jusqu'à ce jour. Elles constitueront la partie originale du présent travail.

Peut-être nos lecteurs les trouveront-elles un peu tardives et manquant d'actualité. Nous avons été, en effet, devancés par la publication des travaux des vétérinaires militaires Darrou et Descazeaux, dont les expériences ont porté sur une trentaine de lymphangiteux.

Leurs essais ont été poursuivis après la démobilisation, au cours de l'année 1920, dans les meilleures conditions de réalisation de surveillance (examens bactériologiques de contrôle, numérations globulaires, loisirs et quiétude habituels des infirmeries régimentaires) et leurs conclusions sont entourées des meilleures garanties. Les nôtres

ont porté sur plus de 300 sujets et sont le fruit de trois années de clinique de guerre, vécues dans les formations hospitalières vétérinaires, c'est-à-dire dans des conditions nettement opposées (absence de moyens de recherches, organisation matérielle des plus défectueuses).

Néanmoins, nous avons eu la satisfaction de constater que, dans leurs grandes lignes, les conclusions de nos distingués confrères confirmaient entièrement les nôtres.

Dès 1912, Bridré, Trouette et Nègre, de l'Institut Pasteur d'Alger, mentionnent que l'arsénobenzène peut amener la guérison de la lymphangite mycosique.

La dose de 1 gr. unique ou répétée leur paraît suffisante.

En 1913, Houdemer utilise le néoarsénobenzène à la dose de 1 gr. 50, dissout dans 250 gr. d'eau distillée ; 7 malades guérissent après une ou deux injections ; le médicament lui paraît bien supporté et n'a jamais entraîné de troubles.

En 1916, dans une seconde publication, Bridré présente 9 nouvelles cures dues au néoarsénobenzène, après des injections de 2 à 3 grammes en solution concentrée (méthode Ravaut). Ses malades ont reçu de 3 à 6 grammes de produit en 2 fois à quinze ou vingt jours d'intervalle ; et ont guéri dans un délai de deux à trois mois.

Il indique que « les effets de l'injection se manifestent, dans les jours qui suivent, par la cicatrisation de la plaie initiale, la diminution de volume des cordes lymphatiques, l'apparition de nouveaux boutons sur le trajet lymphatique malade, le ramollissement et l'ouverture spontanée des nodules existants. L'organisme semble réagir en expulsant les parasites.

Pour juger les résultats de l'injection, il est bon d'attendre trois semaines. A ce moment, la guérison est assurée si les cordes ont disparu ou diminué considérablement, si elles sont devenues indolores à la pression et si la plaie initiale est cicatrisée. Lorsque, par contre, celle-ci reste ouverte et que la sensibilité de la corde persiste, il convient de renouveler l'injection.

Il est quelquefois utile de ponctionner au bistouri ou au cautère certains abcès dont l'ouverture spontanée se ferait trop attendre, et d'aider à la cicatrisation des plaies étendues par des badigeonnages à la teinture d'iode. Les plaies fortement bourgeonnantes sont saupoudrées de sulfate de cuivre ou touchées au chlorure de zinc liquide. » Le même auteur conclut « que parmi les traitements préconisés contre cette affection, les injections intra-veineuses de néoarsénobenzène constituent le traitement de choix. »

Les essais de Darrou ont porté sur 9 cas de gravité différente et lui ont permis d'obtenir 8 guérisons. Il utilise d'abord des doses faibles de 1 gramme, répétées à deux jours d'intervalle, puis les doses progressives, enfin les doses massives, jusqu'à 3 gr. 5 pour un cheval de 350 à 400 kilos. Il n'ose les dépasser, car il enregistre des troubles (sur lesquels nous reviendrons ultérieurement) dès qu'il utilise la dose de 2 grammes.

Il constate que les doses faibles de 1 gr. sont insuffisantes pour amener la stérilisation des lésions et que la dose de 3 grammes doit être considérée comme dose thérapeutique, la réaction qui l'accompagne n'est guère plus accusée que celle que déclanche celle de 2 grammes.

L'intervalle à laisser entre deux injections successives

est variable suivant l'état des lésions et l'urgence de l'intervention ; on peut, sans inconvénient, renouveler les doses de 3 grammes à deux ou trois jours d'intervalle dans les cas graves, opérer alors par série de trois ou quatre injections consécutives et laisser ensuite un repos d'au moins huit jours, qui permet de suivre les effets de la médication. Si, au bout de ce temps, la lésion n'a pas cédé, une nouvelle série de trois ou quatre injections s'impose.

Au-delà, après huit injections, l'action du médicament devient incertaine, il semble qu'il y ait une véritable imprégnation ; que, par suite de l'épaississement de leurs parois et peut-être de l'obturation des lymphatiques dans le cas de lésions très anciennes, la pénétration du médicament jusqu'à la lésion devienne aléatoire.

Cette impuissance médicamenteuse est tout à fait exceptionnelle et ne paraît se produire que sur des cas très anciens à lésions très étendues et toujours traitées trop tardivement. C'est à ces causes qu'il attribue son unique insuccès.

Comme complément de traitement, il lui paraît avantageux de ponctionner hâtivement tous les abcès et d'employer le néoarsénobenzène en nature, c'est-à-dire pulvérulent, sur les ulcères bourgeonnants ou sur les plaies résultant de l'ouverture des nodules ; une application suffit généralement, elle produit une petite escarre noirâtre qu'on peut recouvrir ensuite d'une pommade avec :

Néoarsénobenzène	0 gr. 50
Vaseline neutre	20 gr.

Aucun des animaux traités n'a récidivé.

La cure nécessite au minimum quatre injections et est obtenue en moyenne en trois semaines pour les cas bénins, cinq semaines pour les cas de gravité moyenne, huit à dix semaines pour les lésions anciennes et étendues.

*
* *

Les résultats obtenus par Descazeaux confirment ceux de Darrou ; 18 chevaux traités : 18 guéris (16 dans l'espace de 2 mois et demi, 2 très gravement atteints en 4 mois et demi).

Descazeaux, ayant observé des phénomènes d'intolérance qu'il assimile à la crise nitroïde de l'homme après injection de 3 à 4 grammes de néoarsénobenzène, a été conduit à utiliser des doses plus faibles et répétées. Suivant la sensibilité de ses malades, il pratique des injections quotidiennes de 1 gr. 50, 2 grammes et 2 gr. 50 de néoarsénobenzène, jusqu'à atteindre la dose totale de 6 à 8 grammes qui correspond à la dose thérapeutique normale de 0 gr. 015 par kilog.

Notre savant confrère a eu l'heureuse idée d'étudier l'influence des diverses doses du produit sur la formule leucocytaire sanguine, et il en a tiré des conclusions intéressantes au point de vue du choix de la méthode d'administration.

Nous résumerons ses constatations dans ce qu'elles ont d'essentiel ; peut-être aurions-nous dû les placer dans la première partie de ce travail à la suite des expériences de Yakimoff ; comme elles sont spéciales à la lymphangite

cryptococcique, il nous a paru plus rationnel de les situer dans la partie thérapeutique.

Dès le lendemain de l'injection, l'hyperleucocytose est très nette. Le taux normal des globules blancs sur le cheval sain est de 7500 par millimètre cube. Il passe aussitôt à 10.000, atteint 12.000 dès le troisième jour et peut même s'élever jusqu'à 14000 vers le cinquième jour.

Cette hyperleucocytose se maintient ainsi pendant cinq à sept jours ; le chiffre des leucocytes après ce laps de temps a tendance à redescendre à la normale.

Cette modification de la leucocytose se reproduit après une nouvelle série d'injections pour se maintenir encore pendant sept à huit jours, de telle sorte que l'hyperleucocytose est, pour ainsi dire, continue lorsque les malades reçoivent une série d'injections tous les huit jours.

La formule leucocytaire subit des variations très marquées ; chez le lymphangieux, elle est caractérisée par une polynucléose très accusée pouvant atteindre 80 %, dans certains cas, et une lymphocytose peu intense, 19 %.

Après une première série d'injections, cette proportion est complètement renversée et cette modification se fait à l'avantage des grands mononucléaires dont la proportion, qui était de 5 à 6 % avant l'injection, passe à 45 et 50 %.

Le nombre des polynucléaires descend au-dessous de la normale et n'atteint pas 50 %. Les moyens et petits lymphocytes sont très peu nombreux et souvent leur proportion ne dépasse pas 1 %.

Cette mononucléose, dont le maximum paraît être atteint dès le premier ou le deuxième jour, se maintient ainsi pendant quatre à cinq jours ; le nombre des grands

mononucléaires va ensuite en diminuant progressivement et vers le septième jour, la formule leucocytaire est identique à celle qu'elle était avant l'injection.

Les grands mononucléaires que l'on rencontre ont un noyau volumineux et un protoplasma qui contient des granulations neutrophiles : ce sont des macrophages. Dans certains cas, les formes de transition (noyau bilobé et trilobé) sont très nombreuses.

Le nombre des éosinophiles ne varie pas sensiblement. Ces variations, qui surviennent après la première série d'injections, se reproduisent de la même façon après la deuxième série et la troisième série.

Ces modifications sont observées aussitôt que l'on a injecté 6 à 8 grammes de médicament en deux injections de 3 grammes chacune ou 4 grammes à un jour d'intervalle.

Descazeaux constate encore que, si on fait une injection de 3 ou 4 grammes tous les 7 jours, la mononucléose se montre intense les deux premiers jours, sans atteindre le taux précédent, puis elle diminue et s'éteint très vite : elle n'est pas durable.

Il s'ensuit que : l'hyperleucocytose et la mononucléose sont sous la dépendance de la quantité totale utile du médicament injecté, qu'il ait été injecté en deux ou plusieurs fois, mais pourvu que l'administration ait été continue.

« In vitro », le néoarsénobenzène ne paraît avoir aucune action sur le parasite.

Des examens de pus chez les sujets en traitement montrent que la presque totalité des globules blancs est bourrée de cryptocoques ; on rencontre des macrophages avec

six et huit parasites à contour réfringent. Cette phagocytose est très accusée et se poursuit jusqu'à la guérison.

Avant toute médication, au contraire, le nombre des leucocytes en train de phagocyter les parasites est toujours très restreint ; ce n'est que dans les lésions récentes que l'on rencontre des cryptocoques dans les éléments blancs, ils y sont peu nombreux et semblent plutôt s'y comporter comme des parasites.

Le néoarsénobenzène semble donc favoriser, exciter la phagocytose, vraisemblablement en modifiant le tactisme des globules et en exerçant une action inhibitrice sur le parasite.

De tous ces faits, Descazeaux conclut que :

Les doses de 3 ou 4 grammes données à sept jours d'intervalle ne produisent qu'une hyperleucocytose et une mononucléose accusées qui se maintiennent pendant sept à huit jours, mais les crises nitritoïdes peuvent être très graves.

Les doses fractionnées de 1 gr. 5 à 2 grammes données chaque jour ou deux fois par jour, jusqu'au moment où l'on a atteint la dose de 6 à 9 gr. donnent des résultats thérapeutiques excellents, et c'est à cette méthode qu'il s'est arrêté.

Elle est schématisée dans le tableau ci-dessous :

1 ^{er} JOUR	2 ^e JOUR	3 ^e JOUR	4 ^e JOUR	Repos de 8 jours	13 ^e JOUR	14 ^e JOUR	15 ^e JOUR	16 ^e JOUR
1 gr 5	1 gr 5	1 gr 5	1 gr 5		1 gr 5	1 gr 5	1 gr 5	1 gr 5
2	2	2	2		2	2	2	2
2	2	2,5	2,5		2	2	2,5	2,5

On peut renouveler les séries à intervalle de 8 jours jusqu'à ce que la dose totale de 30 à 36 grammes ait été atteinte.

Dans ces conditions, l'emploi du néoarsénobenzène ne comporte aucun inconvénient et son efficacité est certaine.

*
**

Observations personnelles. — A nos débuts de traitement (1915-1916), nous avons utilisé, à l'exemple de Bridré, la dose de 3 grammes par injection, celle-ci étant renouvelée automatiquement tous les 7 jours jusqu'à amélioration nette des lésions. Les résultats furent bons dans l'ensemble et d'autant plus rapides que la médication était plus précoce et les nodules purulents ponctionnés et vidés hâtivement. Leur cavité était ensuite écouvillonnée avec une solution de Lugol. Nos guérisons n'exigèrent pas plus de 15 à 16 grammes de produit et deux mois et demi d'indisponibilité, y compris les trois semaines d'observation qu'ils subissaient sans la moindre intervention pour être déclarés radicalement guéris et disponibles. Elles s'observent plus particulièrement sur les sujets atteints à la face, à l'encolure, au poitrail, à la racine des membres (bras et cuisses).

Plusieurs des animaux traités (approximativement 20 %) ne parurent pas heureusement influencés par le néoarsénobenzène. C'étaient presque toujours de gros chevaux, d'un format au-dessus de la moyenne, pesant de 5 à 600 kilog., porteurs de lésions des extrémités distales des membres (nombreux nodules débutant au-dessous du genou ou du jarret, répartis très irrégulièrement

sans aucune systématisation par rapport aux vaisseaux lymphatiques) ou présentant des formes atypiques sur le dos, les reins : ulcères disséminés ou groupés sous forme de larges placards sans traînées lymphangitiques à direction centripète ganglionnaire.

Nous pensâmes que notre dose médicamenteuse était trop faible, parce que non proportionnée au poids du malade et que l'imbition tissulaire arsénobenzénique était insuffisante pour inhiber ou détruire le crylocoque, et nous la portâmes d'emblée à cinq et six grammes.

Nous avons vu que nos collègues Darrou et Descazeaux s'étaient ralliés à l'emploi des doses faibles et répétées, dans le but d'atténuer ou d'éviter les violentes réactions qui suivaient l'injection de 3 grammes.

Nous fûmes encouragé à l'emploi des doses fortes d'emblée par des constatations inverses ; sur plus de 1.000 injections faites avec le minimum de précautions (eau distillée, solutions diversement concentrées) nous n'avons jamais enregistré de troubles notables, et nous considérons jusqu'à preuve du contraire le cheval comme parfaitement tolérant au néoarsénobenzène.

Nos malades furent ensuite traités en tenant compte de leur poids et surtout de l'acuité et du siège des localisations. Les doses ont oscillé entre 3 et 6 grammes et ont été administrées d'après le protocole suivant :

1^{re} injection : 3 à 6 grammes suivie d'une semaine de repos ou d'observation, puis 2^e injection aux mêmes doses.

Une semaine de repos au moins si la lésion reste stationnaire.

3^e injection : 3 à 5 gr.

A partir de ce moment, nous rapprochons les injec-

tions en les pratiquant tous les 4 ou 5 jours si l'amélioration ne se manifeste pas.

Dans le cas contraire, nous nous en tenons à l'injection hebdomadaire ; dès que les lésions sont affaissées et quasi indolores nous arrêtons toute médication, la guérison s'achevant généralement seule.

Cette méthode nous a permis d'avoir de très beaux résultats sur des malades qui avaient résisté à notre premier procédé et sur des sujets qui n'avaient retiré qu'un très médiocre profit de la médication iodurée et de la pyothérapie (autovaccins).

Nous nous permettons, à titre de témoignage, de rapporter ici le résumé de quelques observations choisies parmi les plus démonstratives :

Obs. du sujet 5858. Jument de 500 kilos. Localisation mammaire et ventrale.

Nombreux nodules ulcérés au niveau des mamelles. Lacis de cordons périombilicaux avec nodules à divers stades (les uns oedémateux, les autres fluctuants).

31 mai 1916 : 1^{re} injection de 6 gr. de médicament ; ponction de 10 petits abcès.

8 juin : 2^e injection de 6 gr.

15 juin : les lésions sont affaissées, les ulcères sont recouverts d'une croûte sèche et brunâtre.

12 juillet : la guérison s'affirme.

1^{er} août : passe aux disponibles et est livrée le 10 à la Division marocaine.

N° 5843. Cheval de demi-sang, porteur de lésions nodulaires ulcéreuses sur le rein à la suite d'une blessure de harnachement, reliés au ganglion du pli du flanc par 3 cordons moniliformes. La douleur rend le sujet inabordable.

5 mai : Ponction des nodules et de l'adénite prérotulienne sur l'animal couché ; le ganglion renferme presque un verre de pus de bonne nature.

Injection de 6 gr. de médicament.

12 mai : Suppuration locale toujours abondante ; douleur très marquée.

Injection de 5 gr.

20 mai : Apparition de 4 nouveaux nodules sur une corde récemment dessinée.

Injection de 5 gr.

30 mai : Mieux sensible, la douleur s'est considérablement atténuée, on peut explorer le sujet en prenant les précautions d'usage.

10 juin : Le foyer lombaire est éteint, tandis que le ganglion reste volumineux ; une ponction au cautère permet l'écoulement d'une masse de pus congloméré de nature très caséuse.

1^{er} juillet : Amélioration très nette.

Considéré comme guéri le 15 juillet et livré en août à la Division marocaine.

N° 5876. Cheval de 540 kilog., lésions multiples et disséminées sur la région métatarsienne, a été soumis pendant 15 jours à la médication iodurée (a reçu 360 gr. de KI).

4 juillet 1916 : Reçoit 6 gr. En 48 heures, on voit apparaître un gros cordon œdémateux sur le plat de la cuisse, qui va aboutir au ganglion inguinal qui, normal 8 jours avant, a pris subitement le volume du poing.

9 juillet : Injection de 6 gr. Aucune amélioration.

13 juillet : Injection de 5 gr. de néo, la suppuration est abondante au niveau des ulcères et la sensibilité très vive dans le pli de l'aîne.

Ponction du ganglion (pus mal lié, un peu roussâtre).

20 juillet : injection de 5 gr.

Les phénomènes réactionnels s'atténuent supérieurement, mais de nombreux nodules persistent sur le canon ; la ponction n'amène qu'une évacuation insignifiante d'un pus sec, concrété.

Les lésions se dessèchent, se sclérosent peu à peu, et, fin août, l'animal est guéri, tout en conservant un engorgement froid et scléreux de toute la partie inférieure du membre.

Conservé pendant 6 mois, comme cheval de service intérieur à l'hôpital, il ne présente aucune récurrence.

La médication arsénobenzénique nous a donné également de très bons résultats dans le traitement des localisations muqueuses de la lymphangite.

Celles-ci se rencontrent, soit au niveau de la conjonctive et de la pituitaire, soit au niveau de la vulve, elles sont considérées comme rebelles et graves, et sont heureusement moins fréquentes que les localisations cutanées ; elles n'évoluent presque jamais isolément, elles semblent compliquer ces dernières.

Dans son observation 653, Descazeaux signale une ulcération de la cornée consécutive à un abcès de la chambre antérieure de l'œil, contenant du pus à cryptocoques, et des ulcérations du corps clignotant, sur un malade porteur déjà de deux cordes lymphatiques au garrot, d'une localisation interfissière et d'un abcès sous-glossien.

La guérison est obtenue après cinq séries d'injections (60 grammes) et cent vingt jours de traitement.

Chez nos sujets, les résultats sont obtenus plus rapidement par la méthode des doses hebdomadaires.

Observ. 1908. — Lésions de la face et de l'encolure, et, en outre, localisation orbitaire et oculaire. L'œil est chasieux avec photophobie. La conjonctive palpébrale inférieure présente à son angle interne une végétation aplatie plus pâle que la muqueuse, à bords chagrinés et présentant en saillie deux productions tuberculiformes. La muqueuse bulbaire est hérissée de végétations papilliformes, tandis que la cornée est vivement infiltrée dans sa zone inférieure.

La paupière supérieure s'est également infectée par contact avec son opposée primitivement atteinte.

Pendant trois semaines, il est injecté 3 gr. 50 de néoarsénobenzène, au bout d'un mois les lésions suppurées de la face et de l'encolure s'assèchent, tandis que les productions muqueuses s'affaissent et disparaissent complètement deux mois après la première injection.

La guérison a été obtenue en deux mois et demi avec 12 grammes de produit.

Chez le malade 1967, la paupière supérieure gauche et la région sus-orbitaire sont fortement touchées ; elles sont recouvertes d'une masse végétante sessile à bords frangés qui donnent l'impression d'un néoplasme épithéliomateux ; mais en même temps, on découvre deux cordes suppurantes dans la région inguinale. (Le diagnostic est confirmé par le microscope). Quatre injections (deux de 4 gr., deux de 3 gr.) font rétrocéder les accidents oculaires. La guérison est définitive en deux mois avec 14 grammes de néoarsénobenzène.

Enfin chez le malade 2046, nous obtenons la résolution de graves lésions de la pituitaire.

Celles-ci simulent à priori les lésions morveuses ; débutant par des vésico-pustules très éphémères, elles aboutissent à la production de taches ulcéreuses à fond, finement granuleux, rouge vif avec tendance à l'exubérance ; elles se recouvrent à la longue de petits bourgeons blancs, atones mais saignant au moindre contact, et peuvent persister des mois sans jamais entamer la charpente de la cloison nasale. »

Nous les vîmes disparaître après l'administration de vingt-deux grammes de néoarsénobenzène en 5 injections et une hospitalisation de 10 semaines.

Nous devons ajouter que la plupart de nos malades

traités et guéris ont été livrés pendant longtemps à la division marocaine, et sont restés soumis à une surveillance attentive grâce à l'autorité et au concours du Directeur du service vétérinaire de cette division, notre ami, M. le Vétérinaire principal Darmagnac. Après plusieurs mois d'observation, il a pu nous assurer qu'aucune rechute ne s'était produite.

Notre façon de procéder que nous ne donnons ni comme infaillible, ni comme supérieure aux précédentes (puisque nous allons confesser ses insuccès un peu plus loin !) a cependant, selon nous, deux avantages indiscutables :

1° Celui d'obtenir la guérison avec le minimum de médicament ;

2° Celui de réduire le nombre des injections.

C'est le but que nous avons constamment poursuivi et que nous pensons avoir atteint après de multiples tâtonnements ; la thérapeutique vétérinaire, qui s'adresse toujours à un capital parfaitement estimé et connu doit rester avant tout économique.

Pour cette unique raison, les méthodes qui nécessitent des visites, des interventions, des déplacements quotidiens et répétés ne pourront jamais rallier les suffrages de nos confrères, praticiens ruraux, même les plus désintéressés.

Notre traitement hebdomadaire, appliqué seul, nous a aussi permis d'enregistrer quelques particularités intéressantes à signaler au point de vue biologique.

Descazeaux signale chez ses malades, lorsque la dose de 6 à 7 grammes est atteinte, une réaction locale identique

à la réaction d'Herxheimer observée chez les syphilitiques traités par les arsenicaux.

« Des phénomènes congestifs intenses s'installent au niveau des lésions. Les cordes lymphatiques s'empâtent et deviennent le siège d'une chaleur accusée ; les abcès suppurent abondamment ; les ulcères se couvrent de bourgeons exubérants ; de nouveaux abcès évoluent le long des cordes lymphatiques ; on assiste à une véritable explosion de la maladie. »

Cette réaction, toujours apyrétique, dure deux ou trois jours et paraît suivre seulement la première série d'injections. Elle lui semble comparable à celles qu'entraînent les médications séro et vaccinothérapiques.

A sa suite, survient une amélioration manifeste (phase positive de Wright) des lésions.

Nous avons aussi assisté à ces phénomènes réactionnels, mais ils nous ont paru quelquefois inconstants, et même chez des sujets où ils ont totalement fait défaut, la guérison ne nous a pas semblé plus tardive.

D'après les recherches de notre distingué confrère, ces troubles locaux seraient en relation avec les modifications importantes qui s'établissent dans le taux leucocytaire. Nous admettons très volontiers cette causalité, mais nous pensons en outre, sans malheureusement apporter de preuves, que le néoarsénobenzène doit avoir une action un peu plus complexe : il doit s'effectuer après l'injection une inhibition cellulaire arsenicale, une imprégnation tissulaire qui rend les milieux « dysgénésiques » pour le parasite. Peut-être y a-t-il, comme pour les trypanosomes, une affinité élective entre lui et la molécule arsenicale ? Une complète obscurité règne encore sur ce

problème, et comme la reproduction expérimentale de l'affection n'a pas encore pu être réalisée, nous devons nous borner à cette hypothèse. Il n'en persiste pas moins qu'au point de vue clinique, nous avons assisté à des guérisons rapides, certaines, sans voir de phénomènes réactionnels au niveau des lésions. Celles-ci s'atténuaient peu à peu, s'aplatissaient en même temps que la suppuration se tarissait. De nombreux nodules durcissaient sans s'ouvrir, les ganglions se fixaient dans leur hypertrophie du début, en s'entourant d'une épaisse gangue conjonctivo-scléreuse et emprisonnant très souvent une masse purulente plus ou moins volumineuse.

C'est la constatation de ces faits qui nous a amené à considérer que toutes les fois que cela est réalisable, la médication néoarsénobenzénique doit être complétée par l'ouverture systématique de tous les foyers purulents. Nous sommes arrivés ainsi à enregistrer 85 à 90 % de guérisons. Le pourcentage restant représente nos insuccès.

Ceux-ci ont été enregistrés sur des malades très anciennements atteints, à localisations digitales le plus souvent, c'est-à-dire porteurs de plaies indéfiniment souillées, infectés par les germes les plus variés : staphylocoques, streptocoques, bacilles de Preiz-Nocard, bacilles de la nécrose, etc.)

Il ne s'agissait plus de lymphangite cryptococcique ou mycosique, mais de lymphangite bactérienne à germes multiples et associés, contre lesquels le néoarsénobenzène se montre totalement inefficace. Nous devons reconnaître, très loyalement, notre manque de persévérance à l'égard de ces malades ; lorsqu'après trois mois de traitement,

leur amélioration n'était pas manifeste, ils devaient être réformés ou sacrifiés, conformément au règlement des hôpitaux vétérinaires, leur hospitalisation entraînant des frais supérieurs à leur valeur après guérison.

A l'autopsie de ces sujets, nous avons rencontré de véritables clapiers purulents, les uns enkystés, les autres en relations plus ou moins directes avec des ulcères superficiels, mais toujours profondément situés et impossibles à déceler par suite de l'éléphantiasis du membre atteint.

Nous avons la quasi-certitude de l'impuissance de toutes les médications à l'égard de semblables lésions.

De l'analyse de ces faits et de la comparaison des diverses méthodes que nous avons utilisées, nous concluons que le néoarsénobenzène a une efficacité très marquée sur le cryptocoque et que toutes les formes de la lymphangite cryptococcique sont justifiables de son emploi.

Les résultats sont d'autant plus favorables que la médication est précoce et que les foyers purulents sont évacués au fur et à mesure de leur apparition.

La guérison des localisations muqueuses est exclusivement l'œuvre du néoarsénobenzène.

Sans doute, l'acte chirurgical exclusif (ablation) peut avoir raison de certaines localisations, nous lui devons de nombreux succès (55 à 60 %), mais ses indications sont restreintes et son exécution quelquefois périlleuse dans certaines régions dangereuses.

Le chirurgien le plus habile peut laisser des foyers difficilement perceptibles et la récédive est fatale. Nous estimons qu'il doit être complété par deux injections de trois ou quatre grammes de néoarsénobenzène dans la hui-

tainé qui suit l'intervention. Cette médication adjuvante et stérilisante nous a donné pleine satisfaction.

Maladies typhoïdes. — Pleuro-pneumonie contagieuse. — Typho-anémie du cheval. — Il existe en pathologie équine tout un groupe d'affections qui se caractérisent par une symptomatologie de début assez uniforme : facilité de la contagion, abattement des malades, intensité de la réaction fébrile (40°, 41° et plus) congestion et œdème plus ou moins accusé de la conjonctive et qu'il est d'usage de désigner sans l'expression générique de « maladies typhoïdes » pour rappeler l'état de prostration, de stupeur des sujets atteints.

Disons de suite qu'elles sont totalement différentes de la fièvre typhoïde de l'homme et tout à fait étrangères au bacille d'Eberth et aux bacilles paratyphiques.

En se basant sur leur physionomie clinique ou sur les complications, les cliniciens de tous pays leur ont donné des appellations les plus différentes : Grippe équine, Influenza, Fièvre typhoïde maligne, Pleuro-Pneumonie ou Pneumonie contagieuses, en France ; Pink-eye, Typhoid fever, en Angleterre ; Pferdestaupe, Brustseuche, en Allemagne.

Cette multiplicité de noms n'a pas peu contribué à augmenter la confusion déjà régnante sur ce groupe de maladies.

Leur étiologie a été longtemps ignorée et reste encore obscure.

Elles furent rapportées à une infection streptococcique par Schütz, et à une infection cocco-bacillaire (pasteurella), par Lignières. Pendant plus de quinze ans, les

maladies typhoïdes prirent droit de cité sous le nom de « Pasteurelloses ».

En 1907, Vallée et Carré (d'Alfort) isolent du chaos des maladies typhoïdes une maladie contagieuse qui exerce ses ravages dans tout l'est de la France et qu'ils désignent sous le nom de typho-anémie infectieuse. Les formes aiguës simulent à s'y méprendre l'influenza équin, et la forme chronique, qui se caractérise par une anémie pernicieuse, progressive, est superposable à la pasteurellose chronique de Lignères. Nos savants collègues établissent que la typho-anémie est due à un virus filtrant et reproduisent expérimentalement la maladie.

Ils font remarquer, à juste titre, les confusions fatales qui ont du être commises dans l'étude des affections typhoïdes, mais se refusent à identifier les deux maladies.

En 1911, notre collègue Basset démontre que la maladie typhoïde de la région parisienne est également due à un virus filtrant ; il reproduit expérimentalement la maladie, met en relief les qualités pathogènes du sang et les caractères de l'immunité conférée par une première atteinte. Plus tard (1919), il établit que, malgré leurs analogies cliniques, la fièvre typhoïde et l'anémie infectieuse sont deux maladies distinctes. Les chevaux ayant eu la fièvre typhoïde, qui supportent sans réagir des doses massives de sang virulent typhique, se comportent comme des chevaux neufs si on les inocule avec la moindre trace de sang renfermant le virus de l'anémie infectieuse.

Plus récemment (1921), Bemelmans étudie, en Hollande, la Pleuro-pneumonie infectieuse et, se basant sur des constatations épidémiologiques, symptomatologiques

et bactériologiques, il l'assimile nettement à la grippe humaine et la désigne sous le nom d'Influenza.

Quoiqu'il en soit, ce sont contre ces maladies que nous devons envisager l'emploi du Rhodarsan.

Tous les praticiens sont unanimes à enregistrer l'inefficacité ou l'insuffisance de toutes les médications symptomatiques : saignée, révulsion thoracique, abcès de fixation, antithermiques, antiseptiques généraux, etc... Les colloïdes métalliques donnent des résultats fort inégaux, et leur administration est susceptible d'entraîner des accidents immédiats, qui les font définitivement abandonner (syncopes graves et quelquefois mortelles).

C'est en Allemagne, et sous l'impulsion même d'Ehrlich, que l'arsénobenzène fut utilisé contre la Brutsuche (lisez : Pasteurellose ou Influenza ou Pleuro-Pneumonie contagieuse.)

Les premières expériences sont dues à Rips et furent entreprises en 1911 : Ehrlich fixa lui-même les doses à injecter : 0 gr. 01 par kilogr. de poids vif, soit 4 gr. d'arsénobenzène pour un cheval de cavalerie de 400 kilos. En réalité, la dose fut ramenée pratiquement à 3 gr. et administrée en une seule injection intra-veineuse dans un litre et demi de sérum physiologique. Celle-ci doit être pratiquée aussitôt que possible après l'infection, c'est-à-dire dès l'apparition des premiers symptômes ; de façon à obtenir d'un seul coup une stérilisation complète de tout l'organisme (*Thérapie sterilisa magna*).

« Cette conception de l'esprit reportée sur le terrain de la pratique semble devoir se réaliser. Les malades supportent l'injection sans aucune espèce de malaise ; en quelques heures, la température revient à la normale, le pouls

et la respiration se régularisent et l'état général s'améliore considérablement. En huit jours, la convalescence peut être considérée comme terminée.

Ces résultats surprenants sont confirmés par Kirsten, Jacob et Sturhan. Ces auteurs insistent sur l'emploi de la méthode dès le début de la maladie et lui reconnaissent des effets stérilisants complets sur l'organisme. Ils montrent en outre que l'injection intra-musculaire de la même dose est sans action et que seule l'administration intra-veineuse est efficace.

Sturhan avoue cependant avoir éprouvé un échec dans le traitement d'une synovite métapneumonique qui n'a nullement été influencée.

A la suite de la publication de ces faits, le ministère de la guerre prussien fait entreprendre dans l'armée allemande des expériences officielles sous le contrôle de deux commissions scientifiques. L'analyse de leur rapport indique que 145 chevaux ont été traités et les conclusions mentionnent que l'arsénobenzène à la dose de 3 gr. peut être administrée sans danger à tous les malades ; qu'il procure la guérison dans tous les cas pris au début et qu'il exerce une influence heureuse sur les lésions pulmonaires déjà établies. En deux ou trois jours, la gaieté et l'appétit reviennent ; les animaux n'ont pas eu le temps de maigrir et la convalescence en est excessivement écourtée. L'évolution complète de la maladie dure au maximum huit jours.

Ces succès font grand bruit, l'enthousiasme survient, et une épidémie de Pasteurellose qui sévit sur les étalons des haras de Gudwallen et de Trakehnen permet de

renouveler une expérience comparative ; le matériel nécessaire est fourni par Ehrlich lui-même.

A Gudwallen, 65 cas de Pasteurellose sont traités à l'arsénobenzène ; 12 autres malades reçoivent du sérum antipasteurellique de Lorenz (450 cmc.), et 12 autres sont soumis à des injections de tallianine (terpène ozoné).

Ces deux dernières méthodes furent très nettement inférieures, suffisantes et incapables de faire baisser la température ; 6 sujets présentèrent des signes de pneumonie avec un cas mortel.

Le traitement à l'arsénobenzène fut appliqué à 65 étalons : chez 55, une seule injection de 3 gr. suffit pour faire tomber la fièvre en l'espace de cinq jours ; chez les 10 autres, une seconde injection fut nécessaire ; elle fut pratiquée le cinquième jour à la dose de deux grammes ; au huitième jour, la fièvre avait totalement disparu. Aucune des injections ne fut suivie d'accident fâcheux. *Chez tous les sujets ainsi traités, le poulmon et le cœur demeurèrent indemnes.*

Il est à noter encore que tous se rétablirent rapidement. A Trakehnen, où on intervient plus tard, les résultats ne sont pas satisfaisants sur cinq malades dont l'état était désespéré ; sur 43 autres pris au début, l'amélioration est manifeste. Il résulte de ces faits que l'injection d'arsénobenzène est incapable de sauver les cas désespérés mais donne de remarquables résultats si elle est pratiquée hâtivement.

Cependant une note discordante intervient avec le travail de Jaeger. Vétérinaire dans un dépôt de remonte, il se trouve en présence d'une épidémie de Brutseuche qui frappe 71 chevaux, 44 seulement sont soumis au trai-

tement pour les raisons suivantes : prix élevé du médicament qui empêche une médication de tout l'effectif, nombreux cas bénins qui guérissent seuls.

L'arsénobenzène est donné à la dose de 3 gr. en solution (à 1/50) dans 150 cmc. de sérum physiologique ; une alcanisation exagérée amène quelques troubles sur cinq animaux, mais tous les sujets traités guérissent.

Néanmoins il enregistre parmi eux 16 complications (cornage, synovites, ophtalmies) qui en raison de leur proportion diminuent beaucoup à ses yeux la valeur théorique du produit ; car chacun sait que la pasteurellose est bien redoutable par ses épiphénomènes mêmes tardifs que par elle-même.

Il en conclut que la méthode d'Ehrlich est peut-être profitable à l'organisme mais qu'elle est sans action sur les complications et l'évolution naturelle de la maladie.

Rips, se basant sur sa longue expérience d'arsénothérapie, réfute les conclusions de Jaeger en arguant que cet auteur a utilisé une technique défectueuse, qu'il l'a mise en œuvre trop tardivement et qu'opérant dans un dépôt de remotes où la gourme sévit à l'état endémique, où le streptocoque pullule, il a imputé à la pasteurellose des complications gourmeuses.

L'observation défavorable lui paraît être le résultat de vices de technique, et d'une observation insuffisante.

L'arsénobenzène, dit-il, préparé et appliqué *lege artis* est un médicament qui donne des résultats avec une régularité quasi mathématique.

L'apparition du néoarsénobenzène rend la méthode plus facile d'application et d'un emploi plus courant ; elle

se généralise, la substitution médicamenteuses continuant à tenir ses promesses.

Les rapports de Petsch, de Fontaine, de Schwerdt, parus en 1913 signalent que 357 chevaux ont été traités par le néoarsénobenzène pendant le premier trimestre 1913 dans les contingents prussien et bavarois et que 356 guérisons ont été enregistrées. Il n'y a qu'un seul cas de mort, qui, à proprement parler, ne relève pas de la Pasteurellose mais tient à une erreur de diagnostic qui fit classer une attaque d'hémoglobinurie dans cette catégorie.

Les doses employées sont de 3 gr. à 4 gr. 50 dissous dans 100 à 150 cmc. d'eau distillée. Comme complications, on eut à observer : 1 conjonctivite purulente, 1 ophtalmie avec cataracte, 1 anasarque, 4 synovites rhumatismales et 11 cornages.

Les travaux de Petsch, de Fontaine, de Schwerdt lui sont nettement favorables.

Les complications pulmonaires et cardiaques sont écartées ou immédiatement améliorées. On n'enregistre que 11 cas d'épiphénomènes assez tardifs (conjonctivite, ophtalmie, anasarque, synovites).

Schnürer montre ensuite que si la médication arsénobenzénique est toute puissante au début de l'influenza équin elle ne confère aucune immunité lorsqu'on l'applique à des chevaux sains et exposés à la contagion. De même le sang ou le sérum d'un typhique guéri par le néoarsénobenzène ne possède aucune valeur préventive.

Cette médication constitue un perfectionnement important dans la lutte contre les maladies typhoïdes : elle

évite les pertes, prévient surtout les complications cardio-pulmonaires et abrège l'indisponibilité.

Les Allemands lui accordent une telle confiance, qu'ils n'hésitent pas à la généraliser pendant la guerre.

Après la première bataille de la Marne, leur cavalerie eut vivement à souffrir de l'influenza. Par crainte de diffusion excessive, leur administration militaire se trouva dans l'obligation de construire ou d'installer dans la zone des armées, des lazarets ou baraques d'isolement dans lesquels les animaux malades ou suspects furent systématiquement soumis au néoarsénobenzène.

Les malades ayant une température supérieure à 40°, avec inappétence, teinte ictérique des conjonctives mais sans signes pulmonaires recevaient l'injection intra-jugulaire le lendemain de leur arrivée ; ceux qui offraient des symptômes plus graves la recevaient aussitôt.

Les résultats dans l'ensemble furent excellents, particulièrement au lazaret de Lille ; la fièvre disparaissait en quarante-huit ou soixante-douze heures, la maladie était terminée en une huitaine, et l'indisponibilité ne dépassait pas quelques semaines. La mortalité fut insignifiante. En raison du prix élevé du néoarsénobenzène, des essais de traitement furent entrepris avec des composés voisins (atoxyl, plasmasil, arsinosolvain, etc.) d'un prix de revient moindre ; les résultats furent nettement inférieurs et tout en faveur du premier produit.

Nous devons reconnaître qu'en France les affirmations un peu emphatiques et souvent non désintéressées de la littérature allemande à l'égard de l'arsénobenzène se sont heurtées à un septicisme quasi complet de la part des vétérinaires.

S'il s'admettait avant guerre, alors que nous étions envahis par des spécialités germaniques d'efficacité douteuse, il est de mauvais aloi, maintenant que nous possédons d'excellentes firmes nationales.

Cependant, dès 1913, l'un de nos anciens condisciples, Haan, un peu surpris des merveilles de l'arsénobenzène dans le traitement de la Pleuro-pneumonie cherche à se rendre compte par lui-même de sa spécificité à l'égard de cette maladie.

Il utilise le néoarsénobenzène aux doses de 3 et 4 gr. sur cinq chevaux présentant les premiers symptômes d'une infection pleuro-pulmonaire au début : hyperthermie (40° - 41°) muqueuses ictériques, abattement marqué (léger engouement pulmonaire dans deux cas).

Chez tous ses malades, il enregistre une chute brusque de la température dans les délais prévus coïncidant avec un retour assez rapide à l'état normal.

Mais n'ayant pas opéré en plein milieu infecté, il n'ose affirmer qu'il s'agit vraiment de pleuro-pneumonie, tant il est fréquent chez les jeunes chevaux d'assister à des ascensions thermiques tout à fait alarmantes et qui disparaissent du jour au lendemain, sans aucune espèce de traitement.

L'unique observation de Hébray est nettement favorable au néoarsénobenzène : son malade, cheval de cinq ans, atteint d'une pneumonie qui tend vers la résolution, fait le cinquième jour une rechute avec complication de fourbure et de pleurésie (signes locaux très nets, poulx imperceptible et respiration dyspnéique et précipitée. Jugeant le cas désespéré, il injecte par voie veineuse deux grammes de produit,

Une fugace accentuation des symptômes survient mais est bientôt suivie d'une chute de la température et d'une atténuation surprenante de tous les troubles observés les jours précédents. La guérison est un fait accompli au bout de huit jours.

Martin et Pécherot exerçant dans un centre de passage de jeunes chevaux, c'est-à-dire très fertile en pleuropneumonies ou typhoïdes ont eu recours au néoarséno-benzène dans quelques cas bien confirmés. Ils le considèrent comme un spécifique des affections typhoïdes, genre pasteurelloses, à la condition d'être employé dès le début de l'affection. Tout malade qui présente une hyperthermie marquée, avec une coloration safranée des muqueuses, de la rapidité et de la petitesse du pouls reçoit d'emblée 3 grammes de médicament. Dès le lendemain, la température s'abaisse notablement (1° à $1^{\circ}5$), redescend à la normale et s'y maintient d'une façon définitive. La muqueuse oculaire se nettoie, le pouls reprend son rythme habituel.

Si l'amélioration n'était pas aussi notable — elle le fut dans tous leurs cas — il suffirait, disent-ils de procéder alors à des injections journalières complémentaires de 1 gramme de médicament.

Ils n'ont pas obtenu de résultats aussi nets dans les pneumonies ordinaires.

Dans quelques essais personnels, nous nous sommes rendu compte de l'exactitude des résultats proclamés.

L'expression clinique restant la même, nous nous dispenserons de la décrire à nouveau, en nous basant seulement sur l'allure générale et la marche de la courbe thermique.

Sujet 2051. Trouvé un matin boudant devant sa ration.
Température, 40°8.

A 8 h. : injection de 3 gr.

A 10 h. : Température, 40°7.

A 12 h. : Température, 41°.

A 15 h. : Température, 40°8.

Le lendemain, à 8 h. du matin, 38°8.

Le lendemain, à 18 h. du matin, 38°5.

Sujet 2167. Signes ordinaires de typhoïde. Température,
40°3.

Administration de 3 gr. à 18 h.

Le lendemain, température 40°, à 7 heures.

A 10 h. : 40°1.

A 15 h. : 39°5.

A 21 h. : 39°.

L'animal accepte la boisson et tout rentre dans l'ordre en quarante-huit heures, la température oscillant autour de 38°3. Nous ne croyons pas utile de multiplier les exemples à l'infini.

Il paraît définitivement acquis que dans les maladies typhoïdes ou pleuro-pneumonies contagieuses du cheval, le néoarsénobenzène se révèle comme un puissant agent anti-infectieux et un antithermique de haute valeur.

*
**

Nous nous permettrons d'ajouter, en nous basant sur de pures analogies, qu'il y aurait peut-être lieu d'en tenter l'emploi contre la typho-anémie infectieuse identifiée par Carré et Vallée.

Des succès inespérés ont été obtenus par Boulin en utilisant la médication arsenico-mercurielle sous la forme suivante :

Benzoate de mercure.....	1 gr.
Méthylarsinate disodique	1 gr.
Sérum solvant	100 gr.

à utiliser par voie intra-musculaire.

En cas d'épidémie, les chevaux cliniquement sains reçoivent une injection de 20 cmc. tous les quinze jours. Les malades sont soumis à deux injections de 40 cmc. pendant les quatre premiers jours de traitement, puis suivant la gravité de l'affection, tous les trois, quatre ou cinq jours à des injections de 20 cmc. seulement.

Quand la guérison paraît cliniquement assurée, les animaux reçoivent en outre mensuellement pendant six mois une injection de 20 cmc.

« Les effets de ma méthode, écrivait l'auteur en 1912, peuvent être comparés à ceux du mercure et de l'iodure dans la syphilis et de la quinine dans le paludisme. »

N'est-il pas rationnel et particulièrement indiqué de mettre à l'épreuve les propriétés et la valeur du Rhodarsan.

Habronémose cutanée. — Plaies granuleuses. — Plaies d'été. — Ces dermites parasitaires sont dues à l'apport et à la présence dans les bourgeons charnus d'une plaie préexistante des larves d'un parasite stomacal du cheval (*Habromena* ou *Spirura muscae*).

Elles y sont apportées par les mouches qui pullulent

sur les tas de fumier et les puisent dans les crottins. Ces lésions s'observent exclusivement pendant la saison des mouches, c'est-à-dire en été, d'où le nom de « plaies d'été ».

Elles sont granuleuses, tenaces et rebelles à la plupart des interventions et font le désespoir des vétérinaires.

La Pommade au néoarsénobenzène à 1 p. 40, jouit de propriétés préventives et curatives certaines (Descazeaux).

Elle possède d'abord un avantage précieux, celui d'éloigner les mouches : toute plaie recouverte de cette pommade n'est plus atteinte par ces insectes ; on les voit s'y précipiter par centaines, mais ils ne se posent jamais à la surface.

Une large onction de pommade, débordant la lésion suffit à protéger celle-ci pendant six heures, après ce laps de temps, la dessication et l'absorption par la peau nécessitent une nouvelle application.

Au point de vue curatif, la pommade arsénobenzénique agit très efficacement et très rapidement, les plaies volumineuses, inflammatoires s'affaissent en quelques jours ; on assiste à une expulsion abondante et rapide des granulations parasitaires caséuses et caséocalcaires et après une dizaine de jours, on se trouve en présence d'une plaie ordinaire.

L'action de la pommade est due aux propriétés parasitocides du produit.

b) Emploi chez les bovidés

La médication arsénobenzénique a été peu utilisée chez ces animaux et les raisons en sont simples.

Les diverses *trypanosomiasés* auxquelles elle peut s'appliquer sévissent aux Indes, dans nos colonies tropicales de l'Afrique, tous pays où avant la guerre le bétail était considéré comme ayant peu de valeur, et où l'élevage se fait encore sans aucune direction : les animaux vivent en troupeaux à l'état demi-sauvage, se reproduisant sans sélection des géniteurs et succombent aux maladies les plus variées sans que les indigènes y apportent la moindre attention. Il n'y a donc pas lieu de s'étonner de la pauvreté de notre littérature en pathologie bovine exotique.

Néanmoins les indications que nous avons formulées pour les trypanosomoses équinees sont en tous points applicables au Surra, au Nagana des Bovidés.

Les *piroplasmoses*, si fréquentes dans les républiques sud-américaines, ne sont nullement influencées par le néoarsénobenzène ; elles sont actuellement traitées efficacement par les injections de Trypanblau.

Par contre nos races bovines indigènes ou européennes sont atteintes de *maladies diphtéroïdes* presque toujours mortelles contre lesquelles la médication arsénobenzénique paraît avoir une réelle efficacité.

Elles se comportent comme une maladie infectieuse à forme diphtérique, se localisant sur les premières voies

respiratoires et digestives au début, amenant toujours une toxémie grave avec complication d'infections multiples.

La cause essentielle est ignorée, la maladie n'a jamais pu être transmise, ni reproduite expérimentalement sous sa forme clinique. L'origine infectieuse n'est pas douteuse ; il y a des villages et des étables à coryza gangréneux, mais la contagion n'a jamais été nettement établie. Une thérapeutique spécifique reste à trouver. Les formes suraiguë et aiguë sont régulièrement mortelles.

En Suisse, le docteur Weyssmann (1913) enregistre des guérisons inattendues en utilisant après large déplétion sanguine (saignée de 6 litres) les injections sous-cutanées d'atoxyl à la dose de 1 gr. par jour pendant huit à dix jours. Ses constatations ne portent que sur 8 cas dont 7 aboutissent à la guérison, mais elles sont fort suggestives puisqu'elles semblent montrer à nouveau le pouvoir anti-infectieux d'un arsenical organique.

L'exemple est suivi en Suède et en Allemagne où on substitue à l'atoxyl le néoarsénobenzène en injection, intra-veineuse,

La relation de Persson et les succès enregistrés par Altmeyer sont de nature à engager les vétérinaires à essayer d'emblée et systématiquement le néoarsénobenzène dans ces maladies diphtériques : coryza gangréneux et croup.

Dans une exploitation où déjà dix génisses ont succombé au coryza gangréneux, malgré un traitement symptomatique rationnel, Persson sauve les individus restant avec une ou deux injections de néoarsénobenzène.

Altmeyer obtient quatre succès sur quatre malades présentant les signes cliniques de l'affection.

L'état général s'améliore dès le lendemain et la guérison survient au bout d'une semaine. La dose est de 5 à 6 grammes.

Le *Farcin du Bœuf* (affection mycosique du système lymphatique superficiel) rare en France mais particulièrement fréquent aux colonies (Guadeloupe) rétrocède très rapidement sous l'influence du néoarsénobenzène, alors qu'il résiste à toutes les autres médications internes : médication iodurée en particulier.

c) Emploi chez les carnivores

Maladie du Jeune âge ou Maladies des jeunes chiens.— Les succès obtenus chez l'homme dans les localisations nerveuses de la syphilis et ceux que l'on a enregistrés dans les maladies typhoïdes et la Pleuropneumonie contagieuse du cheval par le néoarsénobenzène devaient tout naturellement conduire à son emploi dans la « Maladie des chiens » affection si redoutable par ses localisations médullaires (paraplégie) chorée ou paralysie rythmique agitante, paralysies diverses) et ses localisations pulmonaires (Broncho-Pneumonie à hépatisation grise).

Les premiers essais sont tentés par le docteur Roussel (1913) et par nous-mêmes (1914) contre la chorée (com-

plication désespérante et jugée incurable). Ils sont peu satisfaisants : Roussel échoue dans douze cas ; et nous ne sommes pas plus heureux chez des malades traités dès l'apparition des premières secousses musculaires.

(La dose injectée était celle utilisée chez l'homme : 1 centigr., par kilo.)

Panisset et Verge après avoir repris l'étude du néoarsénobenzène chez le chien sain, l'essaient à leur tour dans les diverses formes de l'affection (nerveuses, pulmonaires) et avouent eux aussi que leurs espérances ont été déçues.

Ils constatent cependant que l'administration intraveineuse (2 centigr. par kilo) du médicament suscite une hyperthermie passagère à laquelle fait suite une défervescence notable : la température tend à revenir vers la normale. Cette chute semble être le résultat d'une action, probablement anti-infectieuse et surtout anti-toxique.

Les injections répétées chez des chiens à troubles nerveux n'empêchent pas l'évolution ultérieure des localisations thoraciques classiques ; et lorsque celles-ci surviennent leur gravité ne semble nullement atténuée par l'imprégnation arsénobenzénique de l'organisme.

Les diverses localisations de la « Maladie du Jeune âge » sont réfractaires au traitement arsenical, même intra-rachidien. Ces mêmes auteurs pensent que tout au début de la maladie, alors que celle-ci ne revêt encore que sa forme septicémique, alors que les microbes secondaires — les germes de sortie — n'ont pas encore créé de lésions variées sur les divers appareils, le néoarsénobenzène peut avoir une action plus nette et plus favorable.

Cette phase septicémique, quasi prodromique passe généralement inaperçue du médecin, ou plus exactement il n'est jamais consulté à cette période.

Elle se caractérise par de la tristesse, de l'hyperthermie, quelques vagues troubles digestifs et un léger catarrhe des muqueuses, tous signes qui n'attirent pas spécialement l'attention de l'entourage.

Sur cent chiens frappés de « Maladie » nous n'en voyons pas le dixième qui nous soient présentés à sa phase initiale ; cette constatation suffit à expliquer la plupart de nos échecs.

Les récents essais (1922) de Motas, Puricesco et Lachellerie effectués dans la forme catarrhale montrent en effet que le néoarsénobezène peut être utilisé avec succès.

Nous résumerons quelques-unes de leurs observations :

OBSERVATION I

Chien-loup de 2 mois, présenté avec les symptômes suivants : inappétence, vomissements, somnolence, conjonctivite catarrhale, temp. 40°, vésico-pustules caractéristiques sur la paroi abdominale.

Reçoit le 16 mars une injection intraveineuse de 0 gr. 075 de néoarsénobenzène ; le lendemain, la température baisse à 39°5, l'état général est meilleur, les vomissements et l'inappétence ont disparu.

Le 27 mars, seconde injection à la même dose.

Le 18, température 38°4. Le mieux est évident ; la courbe thermique n'oscille plus qu'en 37° et 38°3. A la date du 23 mars, l'animal est guéri.

Un mois après, il est ramené avec des signes de conjonctivite et de faiblesse du train postérieur. Température 39°5. 2 injections de novarsénobenzène sont répétées à 48 heures

d'intervalle et complétées par une médication strychnique. En 8 jours, tout a disparu.

OBSERVATION II

Sujet de même race, 3 mois : inappétence, tristesse, conjonctivite catarrhale. Temp. 40°5.

Reçoit 10 centigr. de novarsénobenzène ; la température descend, le lendemain, à 39°3, et l'appétit renaît. Une seconde injection de 0 gr. 075 faite le 4^e jour amène une chute de la fièvre à 38°5 ; la conjonctivite disparaît. En 6 jours, l'animal est guéri.

OBSERVATION III

Animal de 4 mois : catarrhe des premières voies respiratoires et de l'intestin : conjonctivite, toux, diarrhée. Trois injections de 10 centigr. sont pratiquées en 5 jours. La guérison est complète en un septénaire.

OBSERVATION IV

Chien basset de 8 mois, présente tous les symptômes de début de la maladie. Guéri en 3 jours par une seule injection de 0 gr. 05.

OBSERVATION V

Même résultat pour un sujet de 3 mois offrant des signes évidents de l'affection.

OBSERVATION VI

Chien-loup de 8 mois, présenté avec les symptômes de

broncho-pneumonie du jeune âge : 40°2, toux, dyspnée, souffle latéral, signes stéthoscopiques ; catarrhe des conjonctives, etc.

Reçoit 3 injections de 10 centigr., qui ramènent la température autour de 39°3; mais l'animal ne guérit qu'au bout de quelques semaines grâce au traitement médical classique.

Ces mêmes auteurs échouent dans les formes graves et localisées, confirmant ainsi ce qu'ont signalé Panisset et Verge et ce que les cliniciens savaient déjà depuis plusieurs années.

Le néoarsénobenzène doit donc être exclusivement réservé aux formes septicémiques de la « Maladie ». Utilisé à temps, il fait rapidement baisser la température et amène la guérison en 5 ou 6 jours.

Anémies cryptogénétiques. — Dans la partie pharmacodynamique de ce travail, nous avons mis en relief l'action toute spéciale du néoarsénobenzène sur les organes hématopoiétiques : action qui se traduit par une hyperglobulie manifeste et aboutit à une véritable rénovation sanguine.

Nous l'avons mise à profit dans les anémies cryptogénétiques du chien : affections plus fréquentes chez les jeunes que chez les adultes et d'une diagnose assez délicate.

En effet, la plupart des états anémiques de cette espèce sont liés à des helminthiases intestinales (ankylostomose) ou symptomatiques de diverses affections viscérales chroniques, de la tuberculose et souvent de la forme larvée ou insidieuse de la piroplasmose.

Leur existence ne peut donc être affirmée que par un

examen minutieux du malade, de son sang, de ses excreta, etc., conditions qui ne sont guère réalisées que dans les services hospitaliers de nos écoles.

Le diagnostic est fait par élimination.

Les animaux sont apathiques, nonchalents, avec un appétit diminué ou extrêmement capricieux, une température normale et des muqueuses extrêmement pâles ; l'amaigrissement est très marqué et leur destinée bien compromise.

Dans quatre cas de ce genre, où il nous avait été impossible de préciser la cause ou l'origine de la déglobulisation, nous avons vu nos malades renaître à la santé en l'espace de quelques semaines par des injections hebdomadaires de néoarsénobenzène.

Nos quatre observations sont à peu près superposables et nous nous bornerons à résumer l'une d'elles :

Chien de race commune, 3 ans, 12 kilogs, a maigri considérablement depuis un mois ; s'essoufle, mange peu et est d'une pâleur extrême. Pouls vite et faible. Temp. 38° 3. Aucun élément parasitaire dans les fèces ni dans le sang. Taux globulaire 3.875.000 au lieu de 6 à 7 millions. Urine normale.

Pas de réaction à la tuberculine.

Le 21 février : injection de 15 centigr. de Rhodarsan, en 4 jours, les hématies atteignent 4.500.000, l'état général s'améliore ; l'animal qui restait indifférent dans le fond de sa niche, se déplace avec plus d'empressement, la gaieté reparait.

Le 28 : 2^e injection de 30 centigr. de Rhodarsan.

L'hyperglobulie persiste, l'appétit renaît, les muqueuses sont moins porcelanées, le filtre rénal continue à bien fonctionner.

Le 4 mars : 3^e injection de 30 centigr. ; l'amélioration est surprenante, l'animal est gai, saute, aboie ; on compte 6 millions d'hématies ; l'embonpoint est manifeste. De 12 kilog., le

poids est passé à 14 kilog. Le chien a engraisé de 2 kilog. en 15 jours. Il sort du service en parfait état.

Revu 2 mois après, on le trouve complètement guéri.

Ces effets reconstituants du néoarsénobenzène ont été également enregistrés par Panisset et Verge.

Opérant sur des chiens sains, avec une posologie un peu plus élevée que la nôtre (5 à 10 centigr. par kilo) mais que nous estimons dangereuse, ils signalent « qu'au bout de quelques semaines, une semaine parfois, l'amélioration générale est manifeste. Le poil devient luisant, lustré ; l'animal augmente de poids ». Un de leurs chiens a ainsi gagné un kilogramme en huit jours et deux kilogrammes en vingt jours.

Dermatoses autotoxiques : Eczéma chronique. — Parmi les affections cutanées du chien, l'eczéma est sans aucun doute la plus commune. Il évolue chez cet animal avec son expression clinique complète : alors que les jeunes offrent toutes les localisations et les variétés de l'eczéma aigu, les sujets adultes et âgés sont particulièrement atteints par les formes chroniques.

Celles-ci se caractérisent par des phénomènes congestifs sans vésiculation, une infiltration et un épaissement considérable de la peau. Le derme se densifie, les couches superficielles se dessèchent, se couvrent de squames, de croûtes épidermiques blanches ou grisâtres. Des plis se creusent et se fixent. Les poils sont hérissés, tombent par place, créant des aires plus ou moins alopéciques ; le tout s'accompagnant d'un prurit extrême, satisfait par des grattages incessants qui ne font qu'aggraver et infester les lésions primitives.

Cette forme d'eczéma est particulièrement rebelle et récidivante. Bien que son étiologie soit encore très obscure, son mode d'apparition est souvent indépendant de toute cause irritante externe (agents physiques, chimiques ou parasitaires) ; aussi en fait-on une dermatose autotoxique incriminant suivant les cas : l'hérédité, l'arthritisme, les gastro-entérites chroniques, les néphrites, les affections hépatiques.

Les animaux trop bien nourris, sédentaires, obèses, sont le plus souvent atteints.

Il est classique de formuler contre cet eczéma chronique des pommades réductrices, à base de soufre, ichtyol, goudron, huile de cade ; de modifier l'alimentation et d'instituer une médication générale interne. L'arsenic que l'on a considéré à tort comme la panacée des dermatoses est utile dans cet eczéma sec, prurigineux et franchement chronique.

On l'administre sous les formes courantes de liqueur de Fowler, d'arrhénal, de cacodylates. etc...

C'est tout à fait incidemment que nous avons été amené à constater l'influence du Rhodarsan sur l'eczéma chronique du chien.

Voulant étudier l'action de ce médicament sur le rein, nous nous adressons comme sujet d'expérience à un chien abandonné pour eczéma du dos. Cette malheureuse bête, âgée de 8 ans, présente des lésions anciennes qui ont résisté aux traitements les plus variés. Toute la région dorso-sacrée est dénudée, rugueuse et plissée ; la peau a perdu toute sa souplesse et présente par endroits de petites végétations papillaires qui lui donnent un

aspect chagriné. De place en place, on retrouve quelques houppes de poils usés ou cassés et çà et là des excoriations rectilignes ou convexes à croûtes brunâtres traduisant des traces de grattage.

L'animal se frotte ou se gratte avec une frénésie toute particulière.

Son urine est normale. Nous commençons des injections quotidiennes à raison de 1 centigr. par kilo, sans déterminer aucune modification urologique jusqu'au dixième jour. Le lendemain, l'épreuve par la chaleur et par le Tanret nous révèle quelques traces d'albumine. L'expérience est suspendue pendant quatre jours, jusqu'à disparition de l'élément anormal. Nous nous apercevons alors que le chien ne se gratte plus du tout ; que la région s'est sensiblement modifiée quant à son aspect ; bien que quasi glabre encore, les plis se sont affaissés et les végétations papillaires émoussées. A la loupe, on distingue un fin duvet naissant dans les zones qui paraissaient au début les plus atteintes.

Quelque peu surpris de ce résultat, nous reprenons les injections dix jours plus tard pour les continuer cinq jours seulement, et nous mettons le chien en observation.

En l'espace d'un mois, son état s'était complètement modifié ; les poils avaient repoussé et la peau recouvert partiellement sa souplesse et sa toison.

Nous ne voulons nullement exagérer la valeur de cette observation ; mais il est incontestable que le succès enregistré est l'œuvre du Rhodarsan.

L'on ne saurait prétendre qu'il s'agit d'une accalmie passagère de la maladie simulant une guérison : le sujet a été conservé deux mois sans présenter la moindre réci-

dive, la moindre poussée locale et la moindre velléité de se gratter.

Nous nous proposons du reste de poursuivre nos recherches dans cette voie en nous adressant plus spécialement à des animaux considérés comme rebelles aux autres médications.

Stomatite ulcéro-membraneuse ou gangréneuse. — Cette affection est caractérisée par des ulcérations multiples siégeant sur les gencives, quelquefois sur la face interne des joues et des lèvres et recouvertes d'un enduit pultacé blanc grisâtre ou verdâtre. Elles débutent en général au voisinage d'une dent mais peuvent devenir térébrantes ; nous avons constaté maintes fois, après la chute des bourbillons muqueux, des sphacèles, de petits foyers de nécrose de la paroi alvéolaire et du maxillaire.

La déglutition est notablement gênée par les douleurs, il existe toujours une salivation abondante et extrêmement fétide, parfois sanguinolente, et une adénopathie sous-maxillaire très prononcée. La déglution de la salive septique peut déterminer à bref délai des troubles digestifs et une toxi-infection générale.

Une maladie consomptive, un mauvais état général, peuvent favoriser l'éclosion de cette stomatite, mais on la voit survenir d'emblée chez des animaux bien portants à la faveur d'une accumulation de tartre et d'un mauvais entretien de la bouche.

Il s'agit d'une affection polymicrobienne due à l'intervention et à la virulence des germes saprophytes banals de la cavité buccale.

Bien que les recherches de Klarenbeck sur la flore nor-

male de celle-ci dans la série domestique aient démontré l'existence de bacilles fusiformes et de spirilles, le rôle de la symbiose fuso-spirillaire n'est pas démontré.

Au surplus, l'angine de Vincent qui, chez l'homme, coexiste souvent avec une stomatite de même nature, est complètement ignorée en pathologie vétérinaire et en particulier chez le chien.

Il est possible cependant que les spirilles jouent le rôle de comparses parmi les agents divers de la stomatite ulcéreuse, les effets thérapeutiques du néoarsénobenzène laissent soupçonner leur intervention.

Nous avons obtenu très rapidement le décapage et la guérison de ces ulcères en les touchant, matin et soir, avec un tampon de coton chargé de Rhodarsan.

Les résultats nous ont paru supérieurs à ceux que fournissent les topiques usuels (teinture d'iode et eau oxygénée).

d) Emploi chez le lapin

Spirochétose du lapin. — Connue de longue date, sous le nom de « syphilis du lapin ou du lièvre », cette affection fut longtemps considérée comme une pseudo-tuberculose ou une manifestation du bacille de la nécrose.

Puis, la découverte dans les lésions et le sang des malades de spirochètes absolument identiques au point de vue morphologique et cultural au *Spirocheta pallida*, la fit assimiler ou confondre avec la syphilis humaine.

Tout récemment, 1920-1921, les travaux de Levaditi, Marie et Nicolau, en France, ceux de Jakobsthal en Allemagne, ont permis de l'identifier, de reconnaître en elle une maladie infectieuse propre au lapin, absolument distincte de la syphilis.

Spirocheta cuniculi n'offre aucune dissemblance morphologique avec le tréponème de Schaudinn, mais leur période d'incubation respective chez le lapin est différente et les lésions qu'ils provoquent ne sont pas comparables au point de vue anatomo-pathologique.

Le spirochète du lapin ne provoque jamais les ulcères à bords indurés du tréponème.

D'autre part, un lapin guéri de syphilis humaine prend aisément cette spirochétose et réciproquement. Levaditi et Nicolau, opérant sur eux-mêmes, affirment que le spirochète du lapin n'est nullement pathogène pour l'homme.

La syphilis du lapin existe en France ; nous en avons vu quelques cas autrefois, à l'époque où sa nature spirillaire était insoupçonnée et où on la rapportait au bacille de la nécrose.

Elle se traduit par des lésions inflammatoires papulo-croûteuses, puis ulcéreuses des organes génitaux, de l'anus, qui, ultérieurement, peuvent apparaître en d'autres régions, notamment la face, les lèvres, le nez et la cloison nasale.

Les lésions sont très riches en spirochètes, et la recherche de ceux-ci rend le diagnostic facile.

L'infection naturelle a lieu pendant l'accouplement. La période d'incubation oscille entre 2 et 4 mois.

Les spirochètes restant viables pendant de nombreuses semaines au niveau des organes génitaux, les lapins infectés mais non cliniquement malades constituent un danger permanent pour les voisins. Le caractère prolifique de cette espèce contribue encore à augmenter la contagion et l'extension de la maladie.

Les malades peuvent résister un an, l'affection est plus cachectisante que mortelle ; mais les ulcères s'infectent secondairement et se compliquent de métastases suppurées.

Le Rhodarsan est le médicament spécifique et stérilise rapidement les malades.

On l'utilise par voie intra-veineuse (veine marginale de l'oreille à la dose de 4 à 6 centigr. par kilog. de poids vif.

Une seule injection suffit ; tout disparaît en trois semaines. Le traitement ne confère pas l'immunité : les animaux guéris peuvent être réinfectés ; aussi dans un élevage spirillé, est-il de bonne thérapeutique de traiter d'emblée et systématiquement tous les sujets.

e) Emploi chez les oiseaux

Spirilloses ou Spirochètoses. — Due à l'envahissement du sang par des spirilles (*Sp. anserina* et *Sp. Gallinarum*), ces affections sévissent sous forme de véritables épizooties dans les grands élevages de volailles et sont particuliè-

rement meurtrières. Elles frappent spécialement les oies, les poules et les canards.

Encore méconnues en France, signalées en Hongrie, elles sont communément observées en Tunisie, au Soudan, aux Indes et dans l'Amérique du Sud.

Les parasites sont transmis par des Acariens du genre *Argas*, qui les renferment dans leur cavité générale et les inoculent par piqûres. Cependant, dans un élevage infecté, l'extension peut se faire par cohabitation, les excréments se montrant riches en spirilles au moins pendant la phase aiguë.

L'affection se traduit par de la somnolence, de la diarrhée, de l'anémie et des paralysies des membres ; elle peut évoluer sous une forme aiguë et une forme chronique, mais la mortalité reste la même, c'est-à-dire toujours élevée.

Ainsi que nous l'avons exposé dans l'étude de l'action parasiticide du néoarsénobenzène, les spirilles des oiseaux sont extrêmement sensibles à ce composé, et il offre en outre l'énorme avantage de posséder un rapport

$$\frac{T}{C} \frac{\text{Dose toxique minima}}{\text{Dose curative minima}} \text{ très élevé}$$

$$\frac{T}{C} = \frac{0 \text{ gr. } 20}{0 \text{ gr. } 0035} = 58$$

L'administration du néoarsénobenzène se fait par voie intra-musculaire (injection dans les muscles pectoraux) à la dose de 3 milligr. 5 par kilo de poids vif si l'on intervient dès le premier jour de la maladie.

Au troisième ou quatrième jour, alors que le sang est encombré de spirilles, la dose curative doit être triplée et

portée à un centigramme par kilo dissous dans deux ou trois centimètres cubes d'eau distillée, chiffre encore vingt fois moindre que la dose toxique et qui peut être dépassé sans le moindre inconvénient.

TECHNIQUE DE L'ADMINISTRATION DU RHODARSAN

1° *Chez le cheval.* — L'injection se pratique toujours par voie veineuse dans la jugulaire, et est d'exécution facile vu le calibre important du vaisseau. Le lieu d'élection se trouve à la limite de son tiers moyen et de son tiers supérieur.

Chez les animaux à poils longs et surtout avec la toison d'hiver, on a avantage à tondre ou raser la région ; personnellement, grâce à l'habitude, nous nous bornons à frictionner localement avec un tampon d'alcool ou d'éther et à bien lisser les poils avec une solution antiseptique.

Le matériel nécessaire préalablement stérilisé par ébullition comprend : une seringue de 20 cmc. pourvue d'une aiguille assez forte à court biseau ou d'un trocart de modèle réduit (longueur, 5 à 6 centim., diamètre intérieur, 1 millim. 1/2, et dont la canule s'adapte sur l'embout de la seringue.

Le trocart a l'avantage, après son introduction dans la veine et retrait du mandrin, de rendre impossible la perforation de la paroi opposée du vaisseau, petit incident possible avec l'aiguille, si le patient réagit ou incurve l'encolure.

La solution doit être faite avec de l'eau distillée, et préparée en dernier lieu, juste au moment de son emploi pour éviter les phénomènes d'oxydation susceptibles de rendre le composé toxique.

Elle s'effectue à titre concentré (méthode de Ravaut) : 20 cent. cub. d'eau pour 3 gr. de produit, soit dans les ampoules qui le renferment, soit dans un verre stérile. Le Rhodarsan se dissout en quelques minutes et on peut activer la solution en l'agitant avec une petite baguette de verre.

Toute solution qui est d'aspect louche ou trouble ou de couleur foncée doit être rejetée pour l'emploi. De même, les ampoules, qui sont trouvées imparfaitement scellées ou fêlées, ne doivent pas être utilisées.

On fait gonfler le vaisseau en enserrant la base de l'encolure avec une cordelette, ou en exerçant une pression sur lui avec le pouce gauche qui fixe en même temps la peau, les autres doigts embrassant le bord antérieur de la région.

L'aiguille tenue, en plume à écrire, de la main droite est dirigée de bas en haut, tangentiellement à la veine et introduite par une brusque pression dans sa lumière. Chez les chevaux à peau épaisse, la ponction se fait en deux temps : on perce d'abord le derme, puis par une nouvelle pression on pénètre dans le vaisseau.

L'introduction de l'instrument de *bas en haut* à l'avantage d'éviter l'aspiration produite par le courant sanguin, de ralentir l'arrivée de la solution et de la brasser dès son contact avec le sang.

Bien que la pénétration de l'air dans les veines n'entraîne nullement les dangers que pendant longtemps

on lui a attribués, il est de bonne pratique de purger la seringue des gaz qu'elle peut contenir avant de pousser l'injection.

Celle-ci est faite lentement (environ 1 minute par 10



cmc.) Maintes fois, nous avons opéré beaucoup plus vite ; bien que nous n'ayons jamais enregistré de troubles, nous reconnaissons très volontiers notre imprudence.

Lorsque la seringue est vide, nous aspirons quelques cent. cubes de sang destinés à purger l'aiguille ou la canule des quelques gouttelettes de solution qui pourraient rester et nous les réinjectons de suite.

La jugulaire est comprimée au-dessus de la ponction,

les doigts fixant la peau de chaque côté de l'aiguille, celle-ci est retirée d'un seul coup.

De cette façon, il n'y a aucune infiltration médicamenteuse ou sanguine dans le tissu conjonctif périveineux et tout empâtement est évité.

Lorsque les injections doivent être renouvelées ou faites en série, nous changeons de jugulaire à chacune d'elles pour éviter la répétition du traumatisme sur le même vaisseau.

2° *Chez les Bovidés.* — La technique est sensiblement la même. Ces animaux sont moins dociles que les solipèdes et ont le derme plus résistant. La contention de la tête doit être réalisée par les moyens utilisés pour la saignée ; il y a avantage à attacher l'animal à un poteau ou un anneau. La veine jugulaire superficielle du bœuf est volumineuse, mais il est parfois difficile d'en obtenir la distension en la comprimant : le sang s'écoule par la jugulaire accessoire, satellite de la carotide. Pour faire saillir le vaisseau, on applique sur la base de l'encolure une cordelette disposée en nœud coulant et dont l'extrémité est tirée par un aide ; souvent même l'anse a tendance à remonter le long du cou, on l'en empêche en fixant sa partie inférieure à une autre corde qui, passée entre les membres antérieurs, est tirée par l'aide dans la même direction que la première.

Les poils sont mouillés et lissés dans la région moyenne de la jugulaire.

En raison de la résistance de la peau, on amorce la pénétration de l'aiguille ou du trocart par une petite incision cutanée effectuée à la lancette ou au bistouri droit.

Pour les autres temps ou soins opératoires, mêmes indications que pour le cheval.

3° *Chez le Chien.* — L'injection intra-veineuse est beaucoup plus délicate chez le chien que chez les grosses espèces. La *jugulaire* ne se prête pas à l'intervention, elle est peu perceptible par suite de l'empâtement et de la réduction du cou ; utilisable à la rigueur dans les laboratoires au point de vue expérimental, elle est à rejeter en pratique thérapeutique.

Nous n'avons à notre disposition que la *veine saphène externe*, vaisseau de petit calibre, naissant à la face antérieure de la patte et se dirigeant vers le pli postérieur de la cuisse en croisant obliquement la face externe du jarret.

C'est à cet endroit que doit se pratiquer l'injection. La veine est extrêmement mobile et fuit avec une facilité extrême sous la peau — d'où la nécessité d'employer toujours une aiguille parfaitement acérée.

Nous utilisons une aiguille de petit calibre et assez courte (genre aiguille à intradermo-injection).

Le chien (qui doit être considéré comme naturellement indocile au point de vue chirurgical) est muselé, assujéti en décubitus latéral sur une table, les membres fixés, exception faite pour celui sur lequel doit porter l'injection.

Un aide, placé vers le dos de l'animal, saisit la racine du membre libre, l'encercle complètement avec les deux mains s'opposant, pouces en dessus, la main antérieure embrassant le triceps crural et ouvrant la jointure du genou au maximum. Cette position immobilise parfaite-

ment le membre en complète extension et assure une stase veineuse égale à celle qui résulte de l'application d'un lien à la base de la cuisse.

Au moment où l'injection doit être poussée, on recommande à l'aide de soulever les pouces sans bouger les autres doigts, c'est-à-dire de cesser la compression circulaire tout en assurant l'immobilisation du rayon.

Depuis longtemps, nous avons abandonné le garrot, lui préférant ce petit artifice qui nous donne toute satisfaction.

Nous ne rasons jamais le point d'élection, ayant constaté toujours une réaction congestive locale à la suite du passage du rasoir : nous nous bornons à couper les poils le plus ras possible, à dégraisser à l'alcool-éther.

Il y a intérêt à utiliser une solution moins concentrée que chez le cheval — de façon à ce que si, par mégarde, quelques gouttes fusent dans le tissu conjonctif, l'irritation provoquée soit moins intense.

La ponction veineuse se fait soit avec l'aiguille isolée, soit avec la seringue armée.

Dans le premier cas, l'aiguille est tenue entre le pouce et l'index droits, pendant que la main gauche fixe la peau sans trop la tendre. Un excès de traction aplatit du reste le vaisseau et le rend imperceptible.

Le tour de main consiste à piquer la veine obliquement, en biseau, en dirigeant l'aiguille des parties molles latérales vers la lumière : en un mot, on perfore la peau en dehors de la veine pour la pénétrer ensuite sur le côté.

L'introduction se fait en allongeant les doigts plutôt qu'en avançant la main.

L'apparition du sang à l'embout de l'aiguille indique que



Ponction veineuse

BONNE DIRECTION

MAUVAISE DIRECTION

la ponction est réussie ; la seringue est adpatée par la main gauche qui pousse le piston tandis que ladroite fixe la canule.

Ce procédé ne donne pas toujours satisfaction, soit qu'en raison du petit calibre de l'aiguille ou de la facilité de coagulation du sang du chien, la gouttelette, révélatrice du succès, n'apparaisse pas ; soit que l'adaptation de la seringue provoque une déviation du biseau en dehors du vaisseau.

Nous préférons opérer avec la seringue armée, c'est-à-dire remplie de la solution et pourvue de l'aiguille, il nous est apparu que l'opérateur a plus de sûreté de main. L'instrument repose sur la face palmaire des quatre doigts de la main droite, qui forme un large lit sur lequel le pouce fixe le corps de la seringue.

Le dos de la main, ou le bord cubital du poignet, peut prendre un point d'appui sur la table ou sur l'extrémité de la patte et on évite ainsi toute échappée ou toute secousse.

La pénétration de l'aiguille dans la lumière du vaisseau s'annonce par l'apparition du sang dans la seringue ; on peut même l'amorcer en faisant effectuer au piston un léger mouvement de retrait.

L'injection est poussée, quelques gouttes de sang sont aspirées et refoulées pour vider l'aiguille et celle-ci rapidement tirée d'un seul coup. On effectue une légère compression sur le point piqué que l'on badigeonne ensuite à la teinture d'iode.

Avec une injection bien faite, un pansement n'est pas nécessaire.

On peut aussi utiliser la voie *sous-cutanée* ; mais en raison du caractère irritant de la liqueur arséno-benzénique, il est de toute nécessité d'employer des solutions faibles à 1 p. 40, 1 p. 50.

Nous avons obtenu des résultats très satisfaisants en appliquant chez le chien cette technique.

Le chien supporte l'injection sans présenter de symptômes locaux douloureux ; elle s'accompagne d'une plaque d'œdème chaud très peu sensible mais qui peut persister quatre ou cinq jours.

Nous y avons eu recours pour des sujets de petite taille où l'injection intra-veineuse est fort difficile et amène souvent de petits accidents locaux qui suppriment la perméabilité du vaisseau.

L'injection sous-cutanée se fait en toute région ; néanmoins il est avantageux de choisir une zone à peau fine et glabre (région inguinale ou abdominale postérieure). Nous la considérons comme très inférieure au point de vue thérapeutique à l'injection intra-veineuse.

4° *Chez le lapin.* — L'injection se pratique dans une veine dorsale de l'oreille, et de préférence la marginale externe ; il faut négliger les veines médianes, qui sont immergées dans une tissu cellulaire lâche et fuient sous l'aiguille.

Les poils sont coupés et la peau aseptisée à l'eau phéniquée (éviter les antiseptiques colorants) ; le lapin est immobilisé par un aide ; le bord de l'oreille est saisi entre le pouce et l'index gauches et tendu, une pincé à pression est placée à la base de l'oreille pour faire saillir la veine ; une petite friction cutanée la rend turgescente.

Une aiguille fine est introduite dans son canal en la dirigeant vers la racine de l'oreille, la pince est enlevée et remplacée plus haut sur l'aiguille elle-même de façon à la fixer dans le vaisseau. L'injection est poussée très lentement.

L'apparition d'une petite nodosité dans le tissu cellulaire indique que l'aiguille est en dehors de la veine ; il faut recommencer l'opération, on laisse la pince en place pendant quelques minutes sur la petite plaie pour prévenir toute hémorragie (pouvoir anticoagulant du néoarsénobenzène).

Chez les oiseaux. — Dans un but expérimental, on peut aussi injecter la solution par voie veineuse chez les oiseaux. On choisit la veine axillaire très perceptible à la face interne de l'aile après arrachement du duvet. En pratique, l'injection intra-veineuse est trop minutieuse et a été abandonnée depuis longtemps ; on utilise la voie intra-musculaire, l'injection se pratiquant dans la masse des pectoraux.

ACCIDENTS CONSÉCUTIFS A L'ADMINISTRATION DU RHODARSAN

Alors que chez l'homme, les injections arsénobenzéniques peuvent entraîner subitement ou à plus ou moins longue échéance, des troubles extrêmement variés quant à leur gravité, leur forme et leurs localisations (mort, crise nitritoïde, apoplexie séreuse, réactions nerveuses ou méningées, ictères, troubles cutanés, etc.) elles ont paru jusqu'ici laisser nos animaux à peu près indifférents.

Il est juste d'ajouter que même chez l'homme, les accidents sont rares eu égard au nombre incalculable d'injections pratiquées annuellement. Une comparaison établie maintenant entre les deux médecines serait inadmissible et fatalement fausse, car le total des injections faites jusqu'ici sur nos animaux n'atteint vraisemblablement pas le nombre de celles qui sont pratiquées quotidiennement sur l'homme.

En appliquant la règle des proportions ou en admettant un pourcentage identique, le nombre des accidents vétérinaires devrait se chiffrer par zéro.

Néanmoins, des troubles ont été observés et, récemment, publiés par nos confrères Darrou et Descazeaux, déjà connus par leurs travaux sur la Lymphangite myco-

sique. Nous envisagerons ces troubles chez le cheval et chez le chien.

1° ACCIDENTS CHEZ LE CHEVAL

D'après Darrou : « Tous les cheveux (12) réagissent à l'injection d'une façon à peu près identique et le tableau clinique est le suivant : cinq minutes après l'injection, inquiétude, anxiété du regard, agitation, tremblements, grattages, puis aussitôt après, sudation abondante (la sueur perle sur tout le corps et particulièrement à l'encolure, aux ars, au plat des cuisses), dyspnée intense, quelques efforts expulsifs suivis de défécation, décubitus le plus souvent. Durée totale de la crise de vingt à trente minutes. Ces symptômes sont observés à partir de la dose de 2 grammes ; au-dessous de cette dose, ils sont quelque peu atténués ; au-delà et jusqu'à 3 gr. 5, ils n'augmentent guère d'intensité.

Il ne paraît y avoir ni intolérance, ni accoutumance, quelque soit le nombre des injections pratiquées. « L'âge ne paraît pas avoir d'influence marquée. »

Notre confrère, en raison des troubles enregistrés et de la régularité de leur éclosion sur ses malades, se refuse, avec raison, à les assimiler à la crise nitritoïde de l'homme.

Descazeaux note chez ses malades, après une injection de trois grammes, un peu d'inquiétude, des mâchonnements, quelques trépignements des membres postérieurs, des évacuations excrémentitielles et une ou deux mictions.

Mais chez quelques-uns, il a vu se dérouler un cortège

de symptômes alarmants qui rappellent en tous points les « crises nitroïdes » de Milian.

a) *Crises nitroïdes du cheval.* — Elles peuvent se présenter avec des caractères plus ou moins graves.

a) *Période de début.* — Après un temps qui varie de quelques minutes à dix minutes, l'animal commence à présenter des signes d'impatience, il trépigne sur place, ou mange avec avidité pendant quelques instants, s'arrête, secoue la tête à plusieurs reprises, comme pour se débarrasser d'un objet gênant ou d'insectes introduits dans les oreilles ; il se tient ensuite la tête basse, l'œil hagard et inquiet ; il baille très fréquemment et fait mouvoir les mâchoires comme pour se débarrasser d'un aliment ; ces derniers signes résultant peut-être de l'odeur alliagée du médicament.

Cette période n'excède pas 5 minutes.

b) *Période d'état.* — Elle débute souvent par une chute brusque ; l'animal se laisse tomber de toute sa hauteur. Il titube d'abord quelques instants, comme un immense balancier, le haut du corps allant d'un côté à l'autre du box, puis il s'écroule. Il se relève aussitôt brutalement pour retomber quelques instants après.

En même temps, les mouvements respiratoires s'accélèrent et le corps commence à se couvrir de sueurs.

Pendant que l'animal est debout, il fait de violents efforts expulsifs et projette avec force une quantité considérable de crottins ; il se campe souvent et urine abondamment. Parfois les efforts expulsifs sont très violents et tous les muscles du corps y participent.

La dyspnée augmente, la sueur coule à grosses gouttes

de tout le corps sur la litière, les muqueuses deviennent cyanosées, les mâchoires contractées, la langue violacée est souvent prise entre les dents.

Dans les formes graves, l'animal reste à terre et présente de véritables contractions tétaniques des membres. Le cœur est affolé et bat violemment ; ses bruits sont réduits à un seul choc violent ; le pouls est accéléré et très fort.

Dans les cas moins graves, l'animal reste debout, titubant et présente des fourmillements dans les membres, surtout les membres postérieurs qu'il soulève alternativement. Cet état de choses persiste de huit à quinze minutes, prenant parfois un caractère très alarmant, du fait de la dyspnée et de la cyanose des muqueuses et faisant redouter une issue fatale, qui pourtant ne s'est jamais produite.

c) Période de détente. — Même dans les formes graves, les symptômes observés diminuent rapidement d'intensité ; la respiration devient plus régulière ; la cyanose des muqueuses diminue ; la station debout est facile ; les sueurs disparaissent ; l'animal se remet peu à peu ; il paraît sortir d'un rêve, et, après quelques instants, il se met à manger et à s'intéresser à ce qui se passe autour de lui.

La durée totale de la crise varie entre quinze et vingt minutes.

Descazeaux n'a jamais constaté de syncope vraie ; même dans les cas graves, l'animal reste sensible à certaines excitations extérieures un peu énergiques.

Aucune règle ne paraît présider à l'apparition des crises ; la question d'âge n'a pu être incriminée.

De ses observations (au nombre de 20) le même auteur conclut que le cheval est un animal *particulièrement sensible* aux injection de néoarsénobenzène ; avec une dose de 0 gr. 009 par kilogramme, il peut présenter des crises nitritoïdes parfois très graves.

Chez les animaux porteurs de lésions d'emphysème, les crises se montrent alarmantes : les muqueuses deviennent noirâtres, la dyspnée est très accusée et l'asphyxie est à craindre.

Nos observations personnelles (au nombre de 260) et le millier d'injections que nous avons pratiquées nous-même en grande partie avec le Rhodarsan ne nous permettent pas d'accepter la conclusion de notre confrère, c'est-à-dire de considérer cet animal comme particulièrement sensible au néoarsénobenzène.

Nous n'avons jamais observé de troubles pouvant être assimilés à la crise nitritoïde chez le cheval, et cependant la dose injectée a toujours été égale ou supérieure à trois grammes. Elle fut souvent administrée dans des conditions très critiquables et favorables à l'éclosion d'accidents : animaux arrivant du front, surmenés ; sujets qui, malgré nos prescriptions, avaient ingéré leur ration ; utilisation comme solvant d'eau bouillie filtrée au lieu d'eau distillée.

A la vérité, au début de nos essais, nous avons vu certains chevaux trépigner, gratter, frapper du pied, inspecter leur ratelier ou leur mangeoire immédiatement après l'injection, toute la scène clinique se bornait à ces troubles vagues, si peu expressifs que par la suite nous n'y prêtions plus attention. D'autre part, très fréquemment, leur ration leur était donnée quelques minutes

après notre intervention et ils l'ingéraient avec une satisfaction non déguisée et sans présenter par la suite le moindre signe de douleur abdominale.

D'autre part, Bridré, Haan, Velu, Hondemer, qui avant nous ont utilisé le néoarsénobenzène (sur une très petite échelle, il est vrai !) ne signalent aucun trouble après l'injection.

Nous pensons que la discordance qui s'élève entre nous, quant à la fréquence des accidents arsénobenzéniques, peut très facilement s'expliquer.

Il nous suffira de faire remarquer que nos confrères, exerçant tous deux dans l'armée, ont entrepris quasi simultanément leurs essais de traitement avec un produit de même origine de fabrication.

Or, à la fin de sa relation clinique, Darrou ajoute en addendum : « Depuis la publication de cette note, nous avons constaté un changement total dans les symptômes généraux consécutifs à l'injection notés précédemment.

Le tableau clinique que nous avons décrit n'existe plus avec un nouvel échantillon ; tous les chevaux supportent désormais le médicament sans aucune réaction et ce changement ne peut être que favorable à l'avenir de la méthode. »

La fréquence et le caractère alarmant des accidents signalés par Descazeaux nous paraissent assez impressionnants pour suffire à eux seuls à condamner l'emploi du médicament malgré toute son efficacité.

Il est infiniment probable — et c'est notre conviction que les troubles auraient cessé d'apparaître, si notre confrère lui aussi avait utilisé un nouvel échantillon.

En effet, quels que soient les soins et la surveillance

apportés par les chimistes à la préparation des composés néoarsénobenzéniques, les essais sévères de tolérance que leur imposent les physiologistes ; on trouve, de temps en temps, parmi les multiples « séries de préparation (1) » livrées au corps médical des séries dont l'emploi s'accompagne de troubles toxiques ou congestifs.

C'est un fait bien connu dans tous les milieux hospitaliers et de tous les syphiligraphes.

Il suffit de récuser les ampoules de la « série congestive » et de s'adresser à une autre série pour voir cesser tous les accidents.

Nous restons convaincu que Descazeaux et Darrou ont opéré avec un échantillon congestif et que le cheval ne présente aucune idiosyncrasie à l'égard du néoarsénobenzène.

b) *Ictères arsenicaux*. — Cet accident doit être exceptionnel, nous ne l'avons jamais constaté.

Un seul des malades de Descazeaux a présenté des muqueuses ictériques, avec inappétence, entérite et odeur fétide des crottins. Il est vrai qu'en deux mois et demi, il avait reçu 36 grammes de médicament.

La cessation du traitement et une médication diurétique assurent la guérison en huit jours.

c) *Accidents nerveux ou méningés*. — Non observés.

d) *Eruptions cutanées. Arsénobenzolides*. — Non signalés.

e) *Réactions congestives locales* (Herxheimer). — Nous les avons enregistrées dans quelques cas de lymphangite

(1) Celles-ci sont individualisées par un numéro de contrôle, marqué sur chaque ampoule.

épizootique et décrits au sujet de la chimiothérapie de cette affection (page 128) en insistant tout particulièrement sur leur inconstance.

f) *Accidents au lieu de l'injection. Périphlébite.* — Ceux-ci se traduisent par un engorgement en plaque, plutôt induré qu'œdémateux, chaud, modérément sensible qui comble une partie de la gouttière jugulaire et noie complètement le vaisseau.

La réaction locale acquiert son maximum d'intensité dans les vingt-quatre heures qui suivent l'injection et dure 6 à 7 jours. Elle disparaît progressivement sans laisser aucune trace, ni entraîner de lésions nécrotiques locales. La jugulaire reste indemne et conserve sa perméabilité.

Cet accident est la conséquence d'une faute de technique (imputable à l'opérateur) ou de l'indocilité du patient ; l'aiguille sort de la veine et une fraction médicamenteuse pénètre dans le tissu conjonctif périveineux en y suscitant une réaction inflammatoire aseptique d'origine irritative et purement chimique.

2° ACCIDENTS CHEZ LE CHIEN

L'emploi du néoarsénobenzène est trop récent en médecine canine pour que nous soyons déjà fixé sur les troubles généraux qui peuvent en résulter.

Dans leur étude expérimentale, Panisset et Verge brosent bien le tableau de l'intoxication arsénobenzénique ; mais les troubles qu'ils décrivent sont obtenus avec des doses tellement élevées (25, 20, 15, 10 centigrammes par

kilo) et si supérieures à la dose thérapeutique qu'on ne saurait les envisager comme des signes véritables d'intolérance, au sens médical du mot. Ils sont sans intérêt au point de vue clinique.

Par contre, on enregistre fréquemment des accidents au point d'injection, lorsqu'on choisit la voie endoveineuse.

Le cathétérisme de la veine est délicat, exige un peu d'habitude ou d'entraînement et d'autre part l'insertion de quelques gouttelettes médicamenteuses dans le tissu périverneux est difficile à éviter si l'animal se défend quelque peu. Elle est très douloureuse, aussitôt que le patient est libéré, il lèche, mord le point d'injection et en quelques heures, l'infiltration comble tout le creux du jarret. Suivant le degré de concentration de la solution, elle s'accompagne d'une escharre humide, qui s'élimine lentement et laisse une plaie longue à cicatriser.

Aussi, doit-on chez cet animal utiliser de préférence des solutions assez diluées pour éviter ces phénomènes nécrotiques.

PROPHYLAXIE DES ACCIDENTS

Il nous est bien difficile d'apporter une note et une opinion personnelles dans la rédaction de ce chapitre, n'ayant jamais enregistré d'accidents, et conséquemment n'ayant eu ni à les traiter ni à les prévenir.

Obligation nous est imposée de nous inspirer des méthodes utilisées chez l'homme et d'exposer sans commentaires, les diverses tentatives faites par Darrou et Descazeaux.

A. Crises nitritoïdes.

1° Emploi des alcalins. — Le défaut d'alcalinité des humeurs de l'organisme ayant été signalé comme cause d'incidents au cours du traitement, on a prescrit de relever l'hypoalcalinité par l'administration *per os* de bicarbonate de soude ; les malades de Darrou ont reçu dans l'intervalle des injections 50 grammes de ce médicament sans profit très marqué, tous ont continué à faire des accidents ; chez quelques-uns cependant leur acuité était amoindrie.

Dans le même but, l'injection alcaline endoveineuse (méthode de Sicard et Paraf) a été pratiquée par Descazeaux. Il injecte préventivement 2 et 3 grammes de carbonate de soude pur, en solution dans 300 centimètres cubes d'eau physiologique stérilisée, en laissant la solution le moins longtemps possible dans le corps en verre de la seringue. L'injection arsenicale est faite aussitôt après.

Sur une série de malades, les injections alcalines ont supprimé complètement les crises ; à part quelques signes d'abattement et une sudation passagère, on n'observerait aucun symptôme. Les injections alcalines lui paraissaient être le procédé de choix, lorsque l'un de ses malades présenta la plus forte et la plus longue des crises nitritoïdes à laquelle il lui fut donné d'assister, avec des symptômes de vaso-dilatation et d'hémophilie d'une intensité inouïe ; une contusion des lèvres amena une hémorragie en nappe très abondante ; une plaie ancienne du paturon, en voie de cicatrisation devint violacée et laissait sourdre des

gouttes de sang sur toute sa surface ; la crise dura plus de quarante-cinq minutes, avec les symptômes les plus alarmants.

2° *Emploi des injections vaccinales.* — Danysz assimilant les troubles d'intolérance à des phénomènes anaphylactiques a montré qu'il était possible de désensibiliser l'organisme par des injections préalables de très petites doses.

On commence par immuniser le patient contre la réaction précipitante des injections suivantes en lui injectant une faible dose préalable.

Chez le cheval, on injecte 5 à 10 centigrammes de produit avant l'administration de la dose thérapeutique.

Dans les essais de notre collègue, ce procédé n'a nullement empêché les crises ; elles se sont produites dans les mêmes conditions et avec le même degré de gravité que si l'injection vaccinale n'avait pas été faite.

3° *Emploi de la Scurénaline* (méthode de Milian). — D'un usage courant chez l'homme, on peut l'utiliser soit à *titre curatif* dès qu'apparaissent les premiers symptômes de la crise, soit à *titre préventif* quelques minutes avant l'injection.

L'administration se fait par voie veineuse ou sous-cutanée à la dose de 2 à 3 cmc. de la solution normale à 1/1.000 de scurénaline chez le cheval.

Dans tous les cas, elle s'est montrée vraiment efficace, soit en supprimant complètement les accidents ou en faisant disparaître les symptômes les plus alarmants ;

dyspnée, chutes, efforts expulsifs. Tout se limite à une crise de sudation générale.

4° Emploi des injections fractionnées et répétées. — Incriminant la dose totale du médicament (3 ou 4 grammes) dans la production de la crise, Descazeaux conseille de l'administrer en deux fois, par moitié à une heure d'intervalle ; chaque intervention amène des troubles larvés, atténués et souvent imperceptibles et on évite ainsi toute souffrance à l'animal et toute fâcheuse impression sur l'entourage.

Il semble résulter de ses constatations que l'emploi de la savénaline et celui des doses fractionnées constituent actuellement chez le cheval les moyens les plus efficaces pour conjurer les accidents aigus.

B. *Accidents chroniques. Ictères.*

Ceux-ci sont exceptionnels, et peuvent être évités en surveillant le malade et en n'excédant pas la dose totale de 25 à 30 grammes pour un traitement complet.

POSOLOGIE DU RHODARSAN

Les considérations thérapeutiques que nous avons exposées précédemment, nous dispenseront de nous étendre longuement sur la posologie de ce médicament .

Au surplus, le format et conséquemment le poids des représentants d'une même espèce animale sont sujets à de telles variations qu'il serait imprudent d'écrire :

x grammes conviennent chez le cheval

n centigrammes sont indiqués chez le chien.

De même que pour l'homme, la dose doit être calculée par kilogramme de poids vif d'animal.

Pour le cheval et pour le bœuf : elle est de 1 centigr. 5 par kilogr.

Pour le chien : elle est de 2 centigr. par kilog.

Pour le lapin : elle est de 4 à 6 centigr. par kilog.

Pour les oiseaux : elle est de 1 centigr. par kilog.

Pratiquement, le poids moyen d'un cheval étant de 450 kilos on injecte de 3 à 5 grammes ; fréquemment et dans les cas graves nous avons atteint la dose de 6 grammes.

Expérimentalement, nous nous sommes assuré que l'injection de 3 centigr. par kilo ne provoquait aucun trouble chez cet animal.

Les petites doses peuvent être répétées pendant trois ou quatre jours, tandis que les doses supérieures doivent être espacées de cinq à six jours.

Le chien dont la dose thérapeutique est de deux centigr. par kilo, peut supporter sans présenter de phénomènes morbides spéciaux 5 et même 10 centigr. de néoarsénobenzène par kilogr. en injections hebdomadaires ; sous cette réserve cependant que les urines seront examinées au point de vue de l'albumine et des pigments biliaires si la médication doit se prolonger.

Il ne semble pas que les doses supérieures à 3 centigr. soient suivies de résultats plus rapides ou plus évidents. Pratiquement, nous nous en tenons aux doses de 15, 20 et 25 milligrammes.

En applications locales, le néoarsénobenzène s'utilise soit en nature à l'état pulvérulent ou en solution concentrée glycerinée, ou en pommade.

On pourra formuler :

Rhodarsan.....	30 centigr.
Eau distillée.....	2 centim. cubes
Glycérine pure.....	10 gr.

Pommade :

Rhodarsan	1 gr.
Vaseline neutre	40 gr.

CONTRE-INDICATION

En médecine, les contre-indications à l'emploi du néo-arsénobenzène sont assez nettement établies et particulièrement formelles pour les individus qui présentent de l'idiosyncrasie arsenicale.

Chez les animaux, nous manquons complètement de documents et de précisions à leur égard.

A priori, nous pensons qu'il faut se montrer prudent, c'est-à-dire diminuer les doses chez les sujets atteints d'emphysème, d'affections cardiaques ou rénales.

Nous mentionnons pour mémoire que : 1° le cheval est très fréquemment emphysémateux, rarement porteur de lésions valvulaires et exceptionnellement albuminurique.

2° Que le chien, et surtout s'il est adulte ou âgé, a le rein assez souvent lésé.

Pratiquement, avant d'instituer la médication arsénobenzénique, l'examen de la poitrine s'impose pour le cheval et celui des urines chez le chien.

CONCLUSIONS

I. — Les arsénobenzènes (type 606) et les néoarsénobenzènes (type 914, Rhodarsan, etc.) sont parmi les composés arsenicaux organiques ceux dont l'action antiparasitaire (spirillicide et trypanocide) est la plus évidente et peut être mise à profit avec le maximum d'activité thérapeutique et de sécurité chez les animaux domestiques.

II. — Leur mode d'action intime peut s'expliquer par des phénomènes d'oxydation intratissulaire qui les transforment en des corps toxiques pour les parasites.

III. — En outre de leur pouvoir parasiticide, leur administration par voie veineuse entraîne des modifications importantes dans l'organisme.

Une véritable rénovation sanguine (hyperglobulie) et une hyperleucocytose appréciable, toutes deux salutaires au point de vue de la défense organique,

IV. — Le néoarsénobenzène est plus maniable, moins toxique et plus facile d'emploi que l'arsénobenzène.

V. — Les accidents arsénobenzéniques sont beaucoup plus rares chez les animaux que chez l'homme.

Ils sont exceptionnels avec les doses thérapeutiques du produit bien préparé. Leurs causes relèvent de divers facteurs : altération du médicament, pouvoir agglutinant sur les hématies, acidité sanguine du sujet et modifications humorales liées aux colloïdes du sang, intoxication arsenicale.

VI. — Le néoarsénobenzène comporte des indications thérapeutiques importantes.

Il donne des résultats remarquables dans :

Les Trypanosomiasés animales (Solipèdes et Bovidés) ;

Les spirillósés aviaires ;

Les spirochètoses des rongeurs (lapin) ;

La lymphangite cryptococcique des Equidés ;

Les maladies typhoïdes et la pleuro-pneumonie contagieuse des Solipèdes ;

Certaines maladies diphtéroïdes des ruminants (coryza gangréneux ;

Les anémies cryptogénétiques des carnivores ;

Les dermatoses autotoxiques et certaines ulcérations
buccales gangréneuses du chien.

Vu :

Le Président de thèse,
NICOLAS.

Vu :

Le Doyen de la Faculté,
J. LÉPINE.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Lyon, le 25 mai 1923.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université.

J. CAVALIER.

BIBLIOGRAPHIE

- ABELIN. — Arsenobenzène dans le sang après l'injection intraveineuse. (*Münch. Med. Wochenschrif*, 9 janv. 1912).
- BARTHE. — Elimination des arsenicaux. (*Bulletin de la Soc. de Pharmacie de Bordeaux*, 1912).
- BAUER. — Arsénobenzène en solution concentrée dans la Pasteuréllose. (*Zeitschrift für Veterinärkunde*, 1912, p. 178).
- Etude sur les colloïdaux arsenicaux. (*Chemic. Abstr. Speyer Institut*, 1919).
- BERGEON. — De l'emploi du néoarsenobenzène dans le traitement de la trypanosomiase des chevaux au Tonkin. (*Société des Sciences Vétérin. Lyon*, 1922, p. 191).
- BOULIN. — De la Médication arsenico-mercurielle en thérapeutique vétérinaire. (*Bulletin de la Société centrale de Médecine Vétérinaire*, 1912, p. 616).
- BRANDEN (Van den). — Valeur moyenne de la stérilisation sanguine chez les trypanosés par une dose des divers arsénobenzènes. (*Bull. Société Pathologie exotique*, 1916, p. 13).
- BRIDRÉ, NÈGRE et TROUETTE. — Essais de traitement de la Lymphangite épizootique par l'arsénobenzène. (*Bull. Soc. Path. exotique*, 14 juin 1911).

- BRIDRÉ. — Traitement de la Lymphangite épizootique. (*Bull. Soc. Centr. Méd. Vétér.*, 1916, p. 136).
- BRODEN, RODHAIN et CORIN. — Arsénobenzène et Trypanosomes. (*Arch. für Schiff. und Trop. Hyg.*, 1912).
- BRÜHL et FRANCK. — Grippe et arsénobenzène. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 20 déc. 1918).
- BURZI. — Action de l'arsénobenzène sur l'appareil cardio-vasculaire. (*La Reforma Medica*, 16 mars 1912, p. 283).
- CARINA. — L'urine après l'injection intra-veineuse d'arsénobenzène. (*Giornale italiano delle Malattie veneree e della pelle*, 1914).
- CLARK. — Applied Pharmacology (*Churchill*, Londres, 1923).
- CSEKE. — Arsenobenzène dans la Pneumonie infectieuse (*Allatorvasi Lapok*, 1912, p. 243).
- CURASSON. — Traitement des Trypanosomoses animales au Soudan. (*Bull. Soc. Cent. Méd. Vétér.*, 1918, p. 482).
- DALIMIER et JACQUEMARD. — Action des composés arsenicaux sur l'oxyhémoglobine du sang. (*Société de Médecine de Paris*, 13 juin 1913).
- DANYSZ. — Emploi de quelques combinaisons médicamenteuses nouvelles dans le traitement des trypanosomiasés. (*C. R. Acad. Sciences*, 1913, p. 644).
- Troubles arsénobenzéniques et les crises anaphylactiques. (*C. R. Acad. Sciences*, 4 sept. 1916).
- Causes de l'intolérance aux arsénobenzènes (*C. R. Acad. Sciences*, 30 oct. 1915).
- Propriété physico-chimiques des produits du groupe des arsénobenzènes et leurs transformations dans l'organisme. (*Annales de l'Institut Pasteur*, 1917, p. 114).

DARROU. — Emploi du néoarsénobenzène dans les lymphangites contagieuses du cheval. (*Bull. Soc. Centr. Méd. Vétér.*, 1921, p. 206).

DESCAZEUX. — Traitement de la lymphangite épizootique par le néoarsénobenzène. (*Bull. Soc. Cent. Méd. Vét.*, 1921, p. 270).

— Le Néoarsénobenzène chez le cheval. (*Rev. gén. de Méd. Vétér.*, 15 avril 1921, p. 185).

— Habronémose cutanée et néoarsénobenzène. (*Bull. Soc. cent. Méd. Vét.*, 1921, p. 489).

DOUVILLE. — Essais de traitement de la Lymphangite épizootique. (*Bull. Soc. Cent. Méd. Vét.*, 1916, p. 144).

DSCHUNKOWSKY. — Recherches sur le traitement par l'arsénobenzène de la spirillose des oies, de la piroplasmose et de la peste bovines. (*Berliner Tierärztlich. Wochenschr.* 1911, p. 2).

EHRlich. — Etat actuel de la chimiothérapie. (*Berl. Dermatol. Gesellschaft*, janv. 1909).

EHRlich et HATA. — La chimiothérapie expérimentale des Spirilloses. (Trad. française d'Emery). (Maloine).

FERRANINI. — Action pharmacologique de l'arsénobenzène chez le chien. (*Riforma Medica*, 1911).

FLANDIN et TZANK. — Action anticoagulante des injections intraveineuses d'arsénobenzène. (*C. R. Société Biologie*, 22 janvier 1921).

— Les propriétés anticoagulantes des arsénobenzènes. (*Soc. française de Dermatologie et de syphiligraphie*, 10 nov. 1921).

FLANDIN et ROBERTI. — Transfusion du sang par utilisation des néoarsénobenzènes. (*Soc. Méd. Hôpitaux de Paris*, 28 oct. 1921).

- FLEIG. — La toxicité de l'arsénobenzène. (Montpellier 1914).
- FONTAINE. — Le néoarsénobenzène et la « Brustseuche ». (*Zeitsch. für Veterinärkunde*, nov. 1913, p. 473).
- GASTOU. — Colloïdes, Cristalloïdes, Anaphylaxie ; à propos du choc colloïdo-clasique et des arsénobenzènes. (XV^e Congrès français de Médecine, Strasbourg, oct. 1921).
- GAUTIER (Armand). — A propos des composés arsenicaux. (*Soc. Méd. Hôp. Paris*, 10 nov. 1910).
- GRABFIELD. — Propriétés hémolytiques du néoarsénobenzène. (*The Journal of Pharmacology and experimental Therapeutic*, 1922, p. 343).
- HAAN. — L'arsénobenzène (606) en médecine vétérinaire (*Rev. de Méd. Vétér. militaire*, 1913).
- HATA. — Chimiothérapie des Spirilloses. Congrès allemand de Méd. interne, 1910. (*Bul. Inst. Pasteur*, 1910.)
- HAUER. — Arsénobenzène et Spirilloses des poules. (*Centralblatt für Bakter*, 1913, p. 477).
- HÉBRAY. — Le traitement de la Pneumonie infectieuse du Cheval par l'arsénobenzène. (*Rev. générale de Méd. Vét.* août 1913, p. 711.)
- HOLMES. — Action de l'arsénobenzène sur le Surra. (*Bull. des recherches agricoles de l'Inde*, 1912.)
- HOUEMER. — Traitement de la lymphangite épizootique par le néoarsénobenzène. (*Rev. générale de Méd. Vét.* 1913, p. 4.)
- HUNT. — Etude de quelques facteurs de toxicité du néoarsénobenzène. (*The Journal of the Americ. Méd. Association*, Chicago, 26 mars 1921, n^o 13).

JACKSON et RAPP. — Recherches expérimentales sur l'action pharmacologique de l'arsénobenzène. (*The Journal of Laboratory et Clinical Medecine*, oct. 1920.)

JACKSON et SMITH. — Néoarsénobenzène. Recherches expérimentales sur la mort subite et les accidents consécutifs. (*The Journal of Pharm. and experim. Therap.*, 1919, p. 221.)

JACOB. — Traitement de la Pleuro-Pneumonie contagieuse par l'arsénobenzène. (*Zeitsch. für Veterinärk*, 1911, p. 406).

— Expériences dans l'armée allemande. (*Zeitsch. f. Veterinär*, 1911, pp. 543, 598).

JACOBY. — Chimiothérapie des protozooses. Introduction à la Thérapeutique expérimentale. (J. SPRINGER, Berlin, 1919.)

JACKIMOFF. — Influence de l'arsénobenzène sur la formule leucocytaire du sang. (*Ann. de l'Inst. Pasteur*, 25 mai 1911.)

JAEGER. — La Pleuro-pneumonie contagieuse au dépôt de remonte de Bruthülen ; son traitement par l'arsénobenzène. (*Zeitsch für Veterinärk*, p. 289-299).

JEANSELME et POMARET. — Etude expérimentale des « phénomènes de choc » produits par les arsénos et néoarsénobenzènes. (*Annales de Médecine*, tome X, déc. 1921).

— VERNES et BLOCH. — Action de l'arsénobenzène chez les tuberculeux syphilitiques. (*Soc. Méd. hóp. Paris*, 19 février 1914 ; *Presse Médicale*, 1914, p. 156.)

JESIONEK. — Lait au Salvarsan. (*Münch méd. Wochenschr.*, 30 mai 1911.

KAPTEINAT. — Emploi de l'arsénobenzène en solutions concentrées. (*Zeitsch. f. Veterinärkunde*, 1912, p. 186).

- KERSTEN. — Expériences comparées sur l'arséno et le néo-arsénobenzène. (*Centralbl. für Bakter* 1912, p. 369.)
- KETTNER. — A propos de l'arsénobenzène dans la pleuro-pneumonie infectieuse du cheval. (*Berliner thierärztl. Wochensch.*, 1913, pp. 377-397.)
- KLEMENSIEWICZ. — Sur les propriétés colloïdales des solutions aqueuses d'arsénobenzène. (*Bull. Société Chimique*, 1920, p. 801.)
- KOLMER et YAGLE. — Action hémolytique de l'arsénobenzène. (*Journal Americ Medic. Association*, mars 1920.)
- KOHN-ABREST, SICARD, et PARAF. — L'élimination et la fixation des arsenicaux thérapeutiques. (*C. R. Acad. Sciences*, 30 janvier 1921.)
- KOPACZEWSKI. — L'anaphylaxie et la toxicité par contact. (*Thèse de Médecine Paris*, 1920.)
- LAUNOY. — Action anticoagulante des injections intra-veineuses d'arsénobenzène. (*C. R. Société de Biologie*, 22 janvier 1921.)
- LEVADITI et ARTZ. — Mode d'action de l'arsénobenzène dans la fièvre récurrente expérimentale du rat. (*Bull. Société de Path. exotique*, 1912, p. 320.)
- , MARIE et ISAËU. — Recherches sur la spirochétose du lapin. (*C. R. Société de Biologie*, 11 juin 1921.)
- MARIE et NICOLAU. — Virulence pour l'homme du spirochète de la spirillose spontanée du lapin. (*C. R. Acad. Sciences*, 13 juin 1921.)
- et TWORT. — Mode d'action de l'arsénobenzène sur les tréponèmes. (*Bull. de l'Inst. Pasteur*, 1910.)
- LÉVY-BING DURÆUX et DOGNY. — Etude du sang chez les syphilitiques traités par les arsénobenzènes. (*Annales des Mal. vénériennes*, 1912, p. 321.)

MANQUAT. — Traité de thérapeutique.

MARTIN et PÉCHEROT. — Le néoarsénobenzène dans les maladies typhoïdes du cheval. (*Bull. de la Soc. des Sc. Vétér. de Lyon*, mars 1920.)

MATHIEU. — Bilans d'élimination de l'arsenic des arsénobenzènes par les voies intestinales et urinaires. (*C. R. Société Biologie (Nancy)*, 1912, p. 1029.)

MILIAN. — L'adrénaline antagoniste de l'arsénobenzène. (*Soc. de Dermatologie*, 6 nov. 1913.)

— Crises nitritoïdes. (*Ann. des mal. vénér.*, janvier 1921.)

MOLDOVAN. — Action de l'arsénobenzène sur le nagana expérimental. (*Zeitschrift f. Imm.forsch*) analysé in *Bull. de l'Inst. Pasteur*, 1914, p. 518.

MOTAS, PURICESCO et LACHELARIE. — Quelques essais de traitement de la maladie des chiens par le néoarsénobenzène. (*Archiv. Vétérinaria*, 1922, p. 165.)

MOUNEYRAT et TANON. — Action des nouveaux dérivés arsénicaux sulfurés sur les trypanosomoses et spirilloses expérimentales. (*Société de médecine et d'hygiène tropicales*, 30 mai 1912.)

MOURIQUAND et MOREL. — Recherches expérimentales sur la mort attribuée à l'arsénobenzène. (*Société méd. des hôpitaux*, 6 mars 1914.)

NEVERMANN. — Sur le traitement de la Pneumonie infectieuse par l'arsénobenzène. (*Berliner tierärztliche Wochens.*, 1912.)

NICAUD. — Les ictères arsénobenzéniques. (*Presse Médicale*, 22 mai 1920.)

NICHOLS et MATHEW REASSNER. — Emploi des arsénicaux dans les maladies syphilitiques. (*Journal of the Americ Med. Association*, 1920, p. 645.)

NICOLAS, P. COURMONT et CHARVET. — Développement des agglutinines chez les syphilitiques par les injections d'arsénobenzène. (*Société de Biologie*, 1912, p. 243.)

NICOLAS, P. COURMONT et GATÉ. — Production expérimentale des agglutinines chez les animaux par les injections d'arsénobenzènes. (*C. R. Société de Biologie*, 1912, p. 245.)

OLIVIER et DOUGLAS. — Mécanisme du pouvoir agglutinant du néoarsénobenzène sur les hématies. (*The Journal of Pharmacology and experim. Therapeutic.*, 1922, p. 187.)

OLIVER et YAMADA. — Action protectrice des colloïdes hydrophiles sur l'agglomération des hématies par le néoarsénobenzène. (*Journal of Pharm. and. exp. Therap.*, 1912, p. 199.)

— Du rôle de l'agglomération dans la toxicité et les accidents des arsénobenzènes. (*Journal of Pharm. et exp. Therap.*, 1922, p. 393.)

PANISSET et VERGE. — Action du néoarsénobenzène chez le chien. (*Rev. gén. de Méd. Vét.*, 1922, p. 121.)

— Action anticoagulante du néoarsénobenzène sur le sang des diverses espèces animales. (*C. R. Société Biologie*, 1922, p. 487.)

PANISSET et VERGE. — Quelques essais de thérapeutique de la « maladie des chiens » par le néoarsénobenzène. (*Rev. gén. de Méd. Vét.*, 1922, p. 322.)

PEARCE et BROWN. — Etude sur les reins arsenicaux. (*Journal of Experimental Medicine Institut of the Rockefeller*, 1^{er} nov. 1915, p. 517.)

PERL. — Thérapeutique arsénobenzénique en pratique rurale. (*Berliner tierärztliche Wochens.* 1913, p. 557.)

- PERSSON. — Guérison du coryza gangréneux par le néoarsénobenzène. (*Berlin. tierarztl. Wochens.*, 15 juin 1922).
- PETSCH. — L'arsénobenzène dans la « Brustseuche » (*Zeitschrift für Veterinärkunde*, oct. 1913, p. 1139).
- POLICARD et PINARD. — Un cas d'ictère grave mortel avec dosage de l'arsenic dans le foie. (*Paris Médical*, 8 janvier 1921.)
- POMARET. — Considérations biochimiques sur les arsénotherapies de la syphilis. (*Thèse de Méd. Paris*, 1920)..
- Elimination des arsénicaux. (*Annal. de Dermatol. et de Syphilig.*, nov. 1920).
 - Action des sérums sur les arsénobenzènes. (*Société de Biologie*, 19 février 1921.)
 - Crise nitritoïde expérimentale chez le chien par injection intraveineuse de néoarsénobenzène. (*Soc. Biologie*, 30 avril 1921.)
 - Recherches physiologiques sur le choc et l'hypotension artérielle par les arsénobenzènes et l'hypertension par les arsénoxydes. (*Société française de Dermatologie*, juillet 1921.)
 - La question de l'arsénoxyde dans les arsénobenzènes. (*Le Bulletin Médical*, sept. 1921.)
- POULARD. — Injections sous-cutanées de néoarsénobenzène. (*Presse Médicale*, 9 juin 1920.)
- RAIZISS et FALKOR. — Le néoarsénobenzène et sa toxicité. (*Americ. Journal of med. Sciences*, 1921, p. 188).
- RAIZISS et GAVRON. — Propriétés colloïdales de l'arsénobenzène. (*Journal of Pharmac. and experim. Therap.*, oct. 1922).
- REIMERS. — Les préparations arsenicales dans le traitement des formes pectorales de l'influenza du cheval. (*The veterinary Record*, mars 1916, p. 400.)

REINECKE. — Traitement des chevaux pasteurelliques avec les solutions concentrées d'arsénobenzène. (*Zeitsch. für Veterinärkunde*, 1912, p. 88).

RICHAUD. — Leçons sur les Parasitocides. (*Archives de parasitologie*, 1913.)

— La Chimiothérapie. (*Presse Médicale*, 1920, p. 613.)

— Précis de Thérapeutique et de Pharmacologie, 1921.

RIPS. — La cure à l'arsénobenzène dans la « Brustseuche ». (*Zeitsch. für Veterinärkunde*, mars 1911, p. 113.)

— Les actions accessoires de l'arsénobenzène et la manière de les prévenir. (*Berliner tierärztliche Wochensch.*, 28 août 1913, p. 624.)

— Les épiphénomènes dans la Pasteurellose (Brüstseuche) traitée par l'arsénobenzène. (*Zeitsch. f. Veterin.*, août-sept. 1913, p. 368.)

ROTH. — Faits frappants concernant la toxicité de l'arséno et du néoarsénobenzène. (*Arch. of Dermatol. and Syphilology*, sept. 1920, p. 292.)

— Rôle de l'agitation sur le néoarsénobenzène. (*Americ Chemical Abstr.*, 1921.)

ROTHERMUND et DALE. — Recherches expérimentales sur l'arsénorésistance des spirochètes. (*Deuts. medicin. Wochensch.*, 1911, p. 1790.)

ROUSSEL. — Traitement de la paralysie rythmique du chien par l'arsénobenzène. (*Bull. Soc. Cent. de Méd. Vét.*, 1913, p. 356.)

RUPPERT. — Affection génitale contagieuse du lapin provoquée par « *spirocheta cuniculi* ». (*Berlin. tierärztl. Wochensch.*, 20 oct. 1921.)

SALMON. — Mode d'action de l'arsénobenzène et anticorps spirillaires. (*C. R. Société de Biologie*, 24 février 1912.)

- SALMON et BROWNE. — Pouvoir thérapeutique de l'urine après injection d'arsénobenzène. (*Société de Biologie*, oct. 1912, p. 390.)
- SCHAMBERG, KOLMER et RAIZISS. — Etudes expérimentales et cliniques sur la toxicité de l'arsénobenzène. (*The Journal of cutaneous Diseases*, 1917.)
- Etudes comparatives sur la toxicité de l'arséno et du néoarsénobenzène. (*The Americ Journal of the med. science*, avril et juillet 1920, pp. 188 et 218.)
- Comparaison de la toxicité et de l'action trypanocide de l'arséno et du néoarsénobenzène. (*Arch. of Dermatol. and syphil.*, 1920, p. 235.)
- et WEISS. — Variations du pouvoir hémolytique des arsénobenzènes. (*Arch. of Derm.*, 1920, p. 245.)
- TOKUDA et KOLMER. — Précipitation du sérum par l'arsénobenzène et sa valeur clinique. (*Arch. of Dermat. and syphil.*, 1920, p. 263.)
- SCHNÜRER. — Les injections d'arsénobenzène dans la Pneumonie infectieuse du cheval. (*Österreichische Wochensch. f. Tierheilkunde*, 26 juin 1913.)
- SCHWERDT. — La « Brustseuche » et le néoarsénobenzène. (*Zeitsch. für Veterinärkunde*, nov. 1913, p. 476.)
- SICARD et Marcel BLOCH. — Réactions hématiques au cours de la cure par l'arsénobenzène. (*C. R. Société de Biologie*, 24 déc. 1910.)
- SICARD et PARAF. — Anticollœidoclasie néoarsénicale par le carbonate de soude. (*Soc. méd. des hôp.*, janv. 1921.)
- SMITH. — Etudes pharmaceutiques sur le néoarsénobenzène. (*The Journal of Pharmacology and experim. Therapeutic*, 1920, p. 279.)
- SMITH. — (Voir Jackson.)

STEINHAUSZ. — Rapport sur l'emploi de l'arsénobenzène dans la Pneumonie septique des Bovidés. (*Öesterreich. Wochensch. für Tierheilkunde*, 15 mai 1913.)

STERN (Carl). — Elimination de l'arsénobenzène à la suite de l'injection intraveineuse de solutions concentrées. (*Deutsch. mediz. Wochensch.*, 1916, p. 416.)

STÜMPKLE et SIEGFRIED. — De la manière dont l'arsénobenzène se comporte dans l'organisme. (*Deutsch. Wochensch.*, 28 sept. 1911, p. 1793.)

TAKAHASHI. — Sur le sort de l'arsénobenzène injecté dans les muscles et sous la peau. (*Archiv. für Dermatol. und Syphilig.*, 1914, p. 316.)

THÉVENOT et BRISSAUD. — Arsénobenzène et sang. (*C. R. du Congrès de Médecine de Lyon*, oct. 1911.)

TZANK. — Incoagulabilité in vitro par les arsénobenzènes. (*C. R. Société de Biologie*, 22 janv. 1921.)

VELU. — Trypanosomiasés des chevaux au Maroc. (*Bull. Soc. path. exotique*, 1919) ; *Bull. Soc. Chir. Méd. Vétér.*, 1920.)

— Traitement de la lymphangite épizootique par le néo-arsénobenzène. (*Bull. de la Soc. Chir. de Méd. Vétér.*, 1916, p. 152.)

VIAL. — Contribution à l'étude des réactions de la paradiméthylaminobenzaldéhyde en particulier avec les principaux antisypilitiques arsénicaux. (*Thèse de pharmacie*. Lyon, 1920.)

VÖEGHTLIN et SMITH. — Action comparée des arsénicaux. (*Journal of Pharmacology and experim. Therap.*, 1920, p. 453.)

— Mode d'action des arsénobenzènes. (*Journal of Pharm. and experim. Therap.*, 1921, p. 357.)

WEILL (M.-P.) et GUÉNOT. — De la rénovation sanguine déterminée chez les syphilitiques par l'arsénobenzène. (*Presse Médicale*, 1914, p. 13.)

WETTENGL. — Influenza pectorale. Son étiologie et son traitement par le néoarsénobenzène et l'atoxyl. (*Tierärztliche Zentralblatt*, 1^{er} juillet 1913, p. 285).

WIRTH. — Traitement de la Pneumonie infectieuse du cheval par l'arsénobenzène. (*Österreich. Wochensch. f. Tierheilkunde*, 19 juin 1913.)

WYSSMANN. — Atoxyl dans le traitement du coryza gangréneux. (*Archives suisses de Méd. Vétér.*, 1913.)

TABLE DES MATIÈRES

	Pages
HISTORIQUE	9
ACTION ANTIPARASITAIRE	26
ACTION SUR LE SANG	42
ACTION DANS L'ORGANISME	69
TOXICITÉ	82
APPLICATIONS THÉRAPEUTIQUES	101
Emploi chez les solipèdes	104
Emploi chez les bovidés	144
Emploi chez les carnivores.....	146
Emploi chez le lapin	156
Emploi chez les oiseaux	158
TECHNIQUE DE L'ADMINISTRATION	161
ACCIDENTS CONSÉCUTIFS A L'ADMINISTRATION	171
POSOLOGIE	183
CONTRE-INDICATION	185
CONCLUSIONS	187
BIBLIOGRAPHIE	191

Imprimerie Jean DEPRELLE
3, Avenue de la Bibliothèque, Lyon
